UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - N° 140

COMPRESSION DIRECTE :
FORMULATION DE COMPRIMES A FAIBLE TENEUR EN PRINCIPE ACTIF.

THESE

présentée à l'Université Claude-Bernard
Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques
et soutenue publiquement le 12 Octobre 1977
pour obtenir le grade de
DOCTEUR D'ETAT EN PHARMACIE

par

André CACHARD
né le 26 Janvier 1950
à SAINT-AGREVE (Ardèche)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553606_0011

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - N° 140

COMPRESSION DIRECTE :
FORMULATION DE COMPRIMES A FAIBLE TENEUR EN PRINCIPE ACTIF.

THESE

présentée à l'Université Claude-Bernard
Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques
et soutenue publiquement le 12 Octobre 1977
pour obtenir le grade de
DOCTEUR D'ETAT EN PHARMACIE

par

André CACHARD
né le 26 Janvier 1950
à SAINT-AGREVE (Ardèche)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

– UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I –

Président de l'Université	M. le Professeur D. GERMAIN
Vice Président	M. le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice Président	M. B. ROUSSET
Troisième Vice Président	M. R. LOPEZ
Secrétaire Général	M. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine :	GRANGE BLANCHE	M. le Docteur B. SALLE (MCA)
	ALEXIS CARREL	M. le Professeur R. MORNEX
	SUD-OUEST	M. le Professeur J. NORMAND
	LYON NORD	Directeur : M. le Docteur J.P. NEIDHARDT Directeur honoraire : M. le Professeur A. BERTOYE
Biologie Humaine		M. le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)
Techniques de Réadaptation		M. le Docteur A. MORGON (MCA)
Sciences Pharmaceutiques		M. le Professeur BIZOLLON
Sciences Odontologiques		M. le Docteur R. VINCENT
Institut régional d'éducation physique et sportive		Président du conseil d'UER : M. le Professeur R. GUILLET, Directeur M. A. MILLON
Mathématiques		M. le Professeur E. COMBET
Physique		M. le Professeur J. DELMAU
Chimie et Biochimie		M. le Professeur J. HUET
Sciences de la Nature		M. le Professeur R. GINET
Sciences Physiologiques		Mlle le Professeur J.F. WORBE
Institut Universitaire et Technologie n°1		M. le Professeur B. POUYET
Institut Universitaire et Technologie n°2		M. J. GALLET (Directeur ENSAM)
Observatoire		M. M. MONNET (Astronome Adjoint)
Physique Nucléaire		M. le Professeur GUSAKOW
Mécanique		Mlle le Professeur G. COMPTE–BELLOT.

Examinateurs de la thèse

Président : Monsieur le Professeur M. ROLLET

Assesseurs : Monsieur le Professeur L. REVOL
Monsieur le Professeur A. BADINAND
Monsieur le Docteur J.C. LECHEVIN

A MA FIANCEE

A MA FAMILLE

A mon Président de jury

Monsieur le Professeur M. ROLLET
Professeur de Pharmacie Galénique

"Vous m'avez soutenu tout au long de ce travail par votre grande disponibilité en ne cessant de me prodiguer vos conseils précis et éclairés. Pour la bienveillance et la compréhension dont vous avez, en toutes circonstances, fait preuve à mon égard, soyez assuré de ma vive et sincère gratitude et de mon profond respect".

A Monsieur le Professeur L. REVOL

Professeur de Pharmacie Galénique

"Je suis particulièrement sensible à l'honneur que vous me faites de bien vouloir juger ce travail.
Je garderai toujous le meilleur souvenir de votre précieux enseignement.
Qu'il me soit permis de vous en remercier et de vous exprimer l'assurance de mon profond respect".

A Monsieur le Professeur A. BADINAND

Professeur de Chimie Analytique

"Je suis honoré que vous ayez accepté de faire partie de ce jury et je vous remercie de l'intérêt que vous avez apporté à ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect".

A Monsieur J.C. LECHEVIN

Docteur en Pharmacie

"Votre compréhension et votre disponibilité, l'excellente ambiance de travail que vous créez autour de vous m'ont été d'une aide importante dans la réalisation de cette thèse.
Que ce travail soit l'expression de ma profonde gratitude et de mon respectueux attachement".

A TOUT CEUX QUI M'ONT APPORTE LEUR AIDE DANS LA REALISATION DE CE TRAVAIL

- AUX LABORATOIRES LIPHA

- AU LABORATOIRE DE PHARMACIE GALENIQUE

INTRODUCTION

La voie orale est sans doute la manière la plus simple d'absorber un médicament et par cette voie la forme la plus commode est le comprimé.

Cependant c'est seulement en 1843 que l'anglais BROCKEDON fit breveter la première presse à comprimer ; en fait, ces machines ne furent fabriquées qu'en 1875 aux USA par REMINGTON. Depuis lors la forme comprimé a pris un développement tel qu'elle est devenue la forme pharmaceutique la plus importante (24 % du marché en nombre d'unité).

Cette forme offre des avantages bien souvent signalé (1) :

1° - Les comprimés illustrent le principe de la plus grande quantité de principes médicamenteux sous le plus petit volume.

2° - Ils permettent d'administrer des médicaments dont il convient de masquer la saveur.

3° - Le mode de préparation (mécanique et industriel) permet d'obtenir une teneur régulière en principe actif.

4° - Le principe actif est plus stable sous forme de comprimés que dans les formes liquides.

5°) La fabrication industrielle des comprimés permet de les produire à un prix de revient relativement bas.

6°) Il est possible d'administrer en comprimés des médicaments insolubles dans l'eau. De plus on peut les aromatiser et les enrober facilement pour en faciliter l'absorption au malade (dragéification) ou en vue de thérapeutique locale (enrobage entérique).

L'inconvénient principal de la forme est l'apport massif sur un point déterminé de la muqueuse stomacale de produits médicamenteux non dissous, irritants voire parfois nécrosants.

1 - LA COMPRESSION DIRECTE

Les auteurs (2) s'accordent à exiger des comprimés un certain nombre de caractères :

- poids précis et uniforme
- homogénéité de la teneur en principe actif
- absence d'incompatibilité entre le ou les principes actifs et les excipients
- stabilité et dureté
- délitement facile et rapide
- dimensions raisonnables et forme adéquate à une facile administration
- facilité de fabrication
- économie de production
- aspect esthétiquement agréable.

Pour conférer aux comprimés ces qualités, trois méthodes de production des comprimés sont utilisées actuellement (3) :

- technique de granulation humide
- méthode de la double compression
- procédé de la compression directe.

Les différentes étapes de fabrication pour chaque méthode sont regroupées sur le schéma suivant selon DENOEL et JAMINET (4).

Granulation humide (procédé conventionnel)	Précompression ou compaction (granulation sèche)	Compression directe
(1) Mélange (phase interne seulement : principes actifs, diluants, liants)	(1) Mélange (tous les composants)	(1) Mélange (tous les composants)
(2) Humectation par solution liante	(2) Compaction ou précompression	(2) Compression directe
(3) Granulation	(3) Granulation	
(4) Séchage	(4) Tamisage	
(5) Tamisage	(5) Compression définitive	
(6) Addition des phases externes : désintégrants et lubrifiants		
(7) Compression définitive		

De ces trois méthodes, la compression directe est la plus récente ; elle offre de nombreux avantages technologiques :

- Par rapport à la granulation humide, cette méthode élimine le mélange humide, le séchage et le tamisage.

- Par rapport à la double compression, elle supprime la précompression, le broyage et le tamisage.

- D'une façon générale, la technique de compression directe demande moins d'équipement, de travail, d'espace et évidemment moins de temps.

Qu'elle soit réalisée par voie humide ou par voie sèche, la granulation vise à l'obtention d'un écoulement régulier du mélange et d'une dureté suffisante des comprimés. Dans la compression directe ces qualités sont obtenues grâce aux caractères physiques des excipients utilisés.

En dehors de ces avantages technologiques et économiques, la compression directe offre d'autres développements suivants (5) :

- Possibilité de formulation à base de principes actifs sensibles aux solvants (liquide de granulation).

- Possibilité de formulation à base de principes actifs sensibles à la chaleur (séchage).

- Amélioration de la reproductibilité et garantie de qualité.

Pour ce dernier point la compression directe évite une éventuelle contamination microbienne lors du séchage à basse température du granulé.

Cependant la méthode de compression directe fait apparaitre un certain nombre de difficultés :

- Mauvais pouvoir d'écoulement de certaines poudres utilisées à un degré de finesse très poussé en vue de favoriser leur mise en solution dans les liquides digestifs et de ce fait hâter leur résorption.

- Difficulté d'assurer dans les comprimés terminés une cohésion suffisante pour obtenir à la fois un comprimé qui résiste aux solicitations mécaniques et qui libère rapidement le médicament qu'il renferme.

Néanmoins l'utilisation de nouveaux excipients, le progrès technique dans la construction des machines à comprimer rotatives fonctionnant à grande vitesse, l'adaptation facile de la compression directe à l'automatisation conduisent certains auteurs à considérer que cette méthode remplacera dans l'avenir les techniques conventionnelles (6) (7).

2 - LES PRINCIPAUX EXCIPIENTS UTILISES EN COMPRESSION DIRECTE

Nous proposons une classification pratique basée sur la proportion de ces excipients dans le mélange final. Deux grands groupes apparaissent alors :

- les excipients qui ont à la fois une action sur l'écoulement du mélange à comprimer et sur sa cohésion.

- ceux qui permettent à faible proportion de corriger les propriétés du mélange.

Ces deux catégories se distinguent par la proportion employée dans les formules et par la taille de leurs particules constitutives qui sont beaucoup plus grosses pour la première catégorie.

2.1 - Excipients employés en forte proportion (concentration supérieure à 20 % dans le mélange à comprimer)

Ces substances doivent posséder un grand pouvoir d'écoulement et de cohésion (8) car elles constituent la majeure partie des formules. De par ces exigences, les diluants classiques dont la taille des particules constitutives est faible n'en font pas partie.

2.1.1 - Les excipients à base de sucre

2.1.1.1 - Les lactoses

Le lactose couramment utilisé pour les fabrications par granulation humide ne convient pas à la compression directe. L'écoulement n'est pas régulier car les particules ont une taille trop faible.

- Lactose anhydre (9)

Le lactose anhydre (USP) est souvent utilisé en compression directe. Il présente un bon écoulement et des propriétés de compressibilité satisfaisantes. De plus les comprimés de lactose anhydre supportent l'exposition à la chaleur, l'humidité et la lumière ce qui n'est pas le cas de ceux contenant du lactose USP "perles", du dextrose "PAF 2011" (Celutab) ou du lactose atomisé (10).

- Lactose USP "perles" (11)

C'est un lactose monohydraté fabriqué selon un procédé breveté. Constitué de particules sphériques il s'écoule librement. Ses propriétés de compression sont supérieures à celles des autres lactoses.

- Lactose microcristallin

Ce type de lactose est obtenu par cristallisation d'un sirop concentré.

Les lactoses "H.M.S."* sont d'origine néerlandaise et correspondent au lactose monohydraté. Ils sont conformes aux spécifications de la pharmacopée belge.

---

* H.M.S. Vitgeest Holland

JAMINET (12) s'est intéressé aux propriétés des comprimés renfermant différents types de ce lactose dont la granulométrie est comprise entre 30 µ et 450 µ. Il conclut que la régularité de poids en cours de compression, la cohésion et la vitesse de délitement dépendent directement de la forme et de la granulométrie de ces excipients.

DELATTRE (13) obtient des comprimés possédant les meilleures caractéristiques avec la variété E.F.K. additionnée de cellulose microcristalline.

- Les produits "FP"*

Selon PADIS, COTTE et DUBOIS (14) le lactose atomisé pourrait être remplacé avantageusement par des produits d'origine lactée qui sont obtenus en séchant par dispersion le lactosérum. Ces produits dont la forme des particules se rapproche de la sphéricité permettraient selon ces auteurs de réaliser des conditions d'écoulement très favorables.

Il existe trois variétés de "FP" utilisées en compression directe (15) : FP 11, FP 12, FP 13.

- Lactose nébulisé

Ce produit est préparé à partir du lactosérum par unesuccession d'opérations : cristallisation, centrifugation, dissolution, filtration, évaporation, recristallisation, puis nébulisation d'une solution concentrée de lactose recristallisé (16).

GUNSEL et LACHMAN (10) ont étudié des fractions de même taille granulométrique de lactose cristallisé et nébulisé dans diverses formules de comprimés ; ils montrent que l'utilisation de lactose nébulisé améliore la dureté des comprimés.

D'après ESNARD et Coll. (17), la compression du lactose atomisé donne lieu à un grippage de la machine et un collage aux poinçons. Ces auteurs préconisent l'utilisation du stéarate de magnésium (1 %) ou le mélange stéarate de magnésium (1 %) - talc (2 %) pour corriger cet inconvénient. De plus le lactose atomisé peut présenter l'inconvénient de brunir au cours de la conservation (18).

2.1.1.2 - Les excipients à base de saccharose

- Sucritol (19)

C'est un excipient sucré qui permet d'obtenir par compression directe des comprimés pharmaceutiques à croquer, à sucrer, solubles dans l'eau.

Le sucritol est une poudre blanche, inerte, s'écoulant librement et d'une grande stabilité au stockage. Il est composé de saccharose et de sucre inverti et contient, en outre, 0,75 % de stéarate de magnésium et 0,25 % d'un agent d'écoulement.

Les comprimés obtenus sont durs, non friables, d'une parfaite présentation et d'un goût agréable.

---

* Gattefosse, Chemin de Genas - 69 Saint-Priest.

"Di Pac" *

Composition :

97 % saccharose

3 % dextrose modifié

Il possède de bonnes qualités d'écoulement et n'est pas hygroscopique (20).

2.1.2 - L'amidon et ses dérivés

- Amidon STA-Rx 1500 **

C'est une poudre blanche très mobile préparée en tassant dans les moulins à cylindre un amidon de maïs brut en présence d'eau. Cette opération provoque d'une part la déformation et la rupture d'un certain pourcentage d'amyloplastes, d'autre part leur agrégation et celle des fragments obtenus. L'amidon est ensuite séché partiellement puis broyé et tamisé. L'amidon STA-Rx 1500 peut se comprimer seul car il est autolubrifiant et bon agent de désagrégation (21).

BOLHUIS et LERK (22) ont constaté que la régularité de poids des comprimés n'est pas excellente et il est souvent nécessaire d'ajouter un agent de glissement tel que la silice colloïdale.

Comme agent de désintégration, l'amidon STA-Rx 1500 semble plus efficace que l'amidon de maïs ordinaire (23) (21). Son activité est égale (23) ou supérieure (24) à celle de l'amidon de riz, mais les comprimés à base d'amidon STA-Rx 1500 sont moins résistants que ceux contenant la même proportion d'amidon de riz (24) (23).

- Celutab ***

Le Celutab est obtenu par hydrolyse enzymatique contrôlée de l'amidon, suivie d'une cristallisation par atomisation (25).
Composition :

dextrose	90 - 92 %
maltose	3 - 5 %
polysaccharides	

Il est constitué de sphères poreuses dont le diamètre moyen est assez élevé (environ 300 µ).

Le Cebutal possède un très bon pouvoir d'écoulement (22) (11). Les comprimés de Celutab additionnés de stéarate de magnésium sont très résistants (11). Le Cebutab possède une teneur en eau élevée (8,5 %).

---

* Amstar Corporation New York, N.Y.

** Expandia 13 av. de l'Opéra - 75001 PARIS

*** SPCI 43, rue Cristino-Garcia
93 La Plaine - Saint - Denis

2.1.3 - Excipients d'origine minérale

- Encompress *

L'Encompress est un phosphate dicalcique à deux molécules d'eau de cristallisation dont les propriétés physiques ont été modifiées dans le but d'améliorer son écoulement et sa comprimabilité (26). Il possède une excellente fluidité grâce à ses particules de forme sphérique. Il s'écoule plus rapidement que les lactoses cristallisés ou atomisés (27).

L'Encompress donne des comprimés résistants, mais dont les propriétés mécaniques s'altèrent au cours du stockage (24).

- Remplicap (21)

Il s'agit d'un simple mélange de phosphate dicalcique et de stéarate de magnésium dont les caractéristiques physiques, formes et dimensions des particules, assurent une faculté d'écoulement excellente.

- Sulfate de Calcium

C'est un diluant qui confère une bonne stabilité à l'aspirine et à l'acide ascorbique.

2.1.4 - Produit de synthèse

- "Carbonate glycine sodium" (29)

Il se présente sous la forme d'un granulé. La taille des particules se situe entre 315 µ et 600 µ. Il s'écoule librement et n'est pas hygroscopique. Il est utilisé pour ses qualités de liant.

2.1.5 - Les polyalcools

- Mannitol (30)

Comme excipient de compression directe ce polyalcool semble intéressant à différents titres : il présente une bonne fluidité, il n'est pas hygroscopique et il possède un pouvoir sucrant égal à la moitié de celui du saccharose. La forme granulé semble la plus intéressante.

- Sorbitol

Le Sorbitol est un isomère du mannitol, mais il se différencie nettement de ce dernier par sa forte hygroscopicité.

2.1.6 - Les celluloses

Elles constituent la transition entre les deux grands groupes car leur dose d'utilisation est voisine de 20 %.

---

* Edward Mendell Co Inc. Carmel, N.Y. distribué par S.P.C.I.
43, rue Cristino Garcia
93, la Plaine - Saint - Denis

- Avicel

L'Avicel est constitué d'α - cellulose extraite de la pulpe de bois qui a subi une hydrolyse acide (31). Ce traitement chimique élimine les parties amorphes liant entre elles les parties cristallines du polymère.

Le caractère cristallin est très important pour la compressibilité (34).

Deux sortes de celluloses microcristallines sont utilisées dans la technologie des comprimés : (33)

. L'Avicel PH 101 est une poudre blanche non fibreuse. Les particules sont des aiguilles de 38 µ de taille moyenne.

. L'Avicel PH 102 se présente sous la forme d'un granulé dont la taille moyenne des particules est 140 µ. L'Avicel possède des propriétés liantes et désintégrantes.

La fluidité de la cellulose microcristalline est appréciée différemment selon les auteurs. Certains la considèrent comme bonne (34) (35). D'autres estiment que la cellulose microcristalline s'écoule moins bien que la plupart des excipients de compression directe (36). BOLHUIS et LERK (22) notent toutefois que l'Avicel PH 102 s'écoule mieux que l'Avicel PH 101.

La compression de l'Avicel a été étudiée d'une manière très complète notamment par POURCELOT (37).

L'Avicel possèderait l'avantage de ne pas avoir d'influence néfaste sur la conservation des principes actifs (38) (39).

- Elcema *

L'Elcema est une α - cellulose amorphe obtenue mécaniquement selon un procédé spécial breveté (40). Elle est commercialisée sous quatre formes dont les principales caractéristiques figurent dans le tableau ci-dessous :

Formes	*Elcema P 050*	*Elcema P 100*	*Elcema F 150*	*Elcema G 250*
Aspect	poudre	poudre	fibres	granulé
Taille des particules	1-50 µ	1-100 µ	1-150 µ	90-250 µ

L'Elcema G 250 est obtenue à partir du type P 100 par granulation sans adjonction de liant.

---

* DEGUSSA - FRANCE - 17 rue Royale - 69001 LYON

Le fabricant recommande ces celluloses comme liants, diluants, désintégrants. L'Elcema semble un bon agent de désintégration pour le phosphate dicalcique (41).

Cet excipient peut améliorer la stabilité de certains principes actifs. (42).

- Solka Floc (20)

Cette α cellulose extraite du bois est utilisée comme adjuvant de filtration (43) et de compression (44).

Trois formes sont commercialisées dont les propriétés principales sont données dans le tableau suivant :

Solka Floc Variétés	*Taille des particules*		*Densité apparente*
	Longueur	*Largeur*	
BW 40 µ	80 µ	17 µ	0,18
BW 100 µ	60 µ	17 µ	0,27
BW 2030 µ	60 µ	19 µ	0,27

2.2 - Excipients de compression directe utilisés en plus faible concentration (Concentration inférieure à 20 % dans le mélange à comprimer)

Ces excipients sont ajoutés pour corriger les qualités du mélange à comprimer. Ils se présentent sous une granulométrie fine et ne sont pas toujours spécifiques de la compression directe. Nous les classons suivant leur fonction principale dans la formulation.

2.2.1 - Les liants

Il s'agit de substances liantes agissant à l'état sec. Leur choix est délicat car ces adjuvants peuvent selon leur nature ou la concentration à laquelle ils sont employés dans le mélange fournir des comprimés dont les caractéristiques seront très différentes :

- Luviskol VA 64 *

C'est selon le fabricant, un mélange de polymères de vinyl pyrolidone et d'acétate de vinyle dans la proportion 3/2. Cet excipient possède un bon pouvoir d'écoulement grâce à une granulométrie uniforme. C'est un très bon liant à sec ou avec des traces d'humidité.

---

* Luviskol VA 64 B.A.S.F. Ludwiskafen am Rheim

- Polyvinylpyrolidone

- Silartex *

C'est un silicate de magnésium d'une qualité particulièrement adaptée à la compression directe. Il n'allonge pas le temps de délitement et réduit le taux d'éffritement des comprimés.

Dose d'utilisation : 5-8 %

- Précirol atomisé **

C'est un mélange d'esters mono di et tri-stéarique du glycérol. Il agit par fusion et possède des qualités lubrifiantes.

- Polyoxyéthylène glycols (P.E.G.)

Les polyoxyéthylèneglycolos de poids moléculaire 4000 et 6000 possèdent aussi des propriétés lubrifiantes.

- Etylcellulose ***

- Carboxyméthylcellulose sodique

Les carboxyméthylceluloses sodiques de haut degré de polymérisation possèdent des propriétés liantes et désagrégeantes marquées.

- Remyline AC ****

C'est un amidon de riz d'une variété particulière présentant une faible teneur en amylose. Cet excipient possède des propriétés de cohésion et de désagrégation.

- Excipients "Merck" *****

Trois excipients Merck à base de cellulose sont utilisés dans la fabrication des comprimés : excipients K, T et D.

Ce sont des agents liants et désintégrants.

- Malto-dextrines ****

Les malto-dextrines sont obtenues par hydrolyse enzymatique de l'amidon de maïs. Leur dessication se fait par atomisation.

Les malto dextrines les plus utilisées portent les dénominations commerciales suivantes : MD 02, MD 03, MD 05.

---

* Silartex Expandia 13 av. de l'Opéra - 75001 Paris.

** Précirol atomisé Gattefossé 36 chemin de Genas - 69800 Saint-Priest.

*** HERCULES 14 av. A. Einstein - 93 Le Blanc Mesnil.

***** Etablissements MERCK Av. de la Trentaine - 77 Chelles.

**** ROQUETTE - 62 Lestrem.

2.2.2 - Les agents d'écoulement

Ce sont des substances qui favorisent l'écoulement des poudres en remplissant les espaces interparticulaires (amidon) ou en pénétrant dans les pores externes des particules (dérivés de la silice).

- Les silices colloïdales dont il existe un grand nombre de variétés commercialisées

- Les amidons

. Dry-flo* ou méthyl-amidon. C'est un ester d'amidon contenant des groupements hydrophobes.

2.2.3 - Les lubrifiants

Ce sont des substances utilisées pour empêcher l'adhérence à la paroi de la matrice (grippage) et aux poinçons (collage).

Les lubrifiants de compression directe ont été spécialement étudiés par STAMM, KLEINKNECHT et BOBBE (45). Ces auteurs ont comparé leur action à celle du stéarate de magnésium qui est le plus employé dans la technologie des comprimés.

Nous n'en citerons que quelques uns :

- Stéarate de magnésium
- Stérotex**

Ce lubrifiant résulte de l'hydrogénation controlée de l'huile de semences de de cotonniers. Il ne détériore pas la dureté ni le délitement des comprimés.

- Précirol atomisé***
- Polytétrafluoréthylène (Fluon)
- Huile de ricin hodrogénée (cutina HR)
- Polyoxyéthylène-glycol 6000 (P.E.G. 6000)
- Laurylsulfate de magnésium.

---

* Dry-flo ROQUETTE - 62 Lestrem.

** Stérotex Expandia - 13 av. de l'Opéra - 75001 Paris

*** Précirol atomisé Gattefossé - 36 chemin de Genas - 69800 St Priest.

2.2.4 - Les agents de délitement

Ce sont des substances qui facilitent par différents mécanismes le délitement du comprimé et permettent une mise en suspension ou une dissolution du principe actif.

- L'amidon et ses dérivés

Plusieurs variétés d'amidon sont utilisées dans la technologie des comprimés : amidon de maïs, de blé, de riz, de pomme de terre.

Il peut également s'agir de dérivés :

. Primojel *

C'est un carboxyméthyl amidon de degré de substitution égal à 0,25, c'est à dire qu'il possède 25 groupes carboxyméthyl pour 100 unités glucosidiques. Le primojel est complètement soluble dans l'eau froide.

. Glycolys D**

C'est un carboxyméthyl amidon obtenu par transformation chimique de l'amidon de pomme de terre, par l'acide monochloracétique avec fixation de groupements carboxyméthyl. Au contact de l'eau il gonfle à la concentration de 10 % et donne un gel.

. Dry-flo

. Amylose

L'amylose est un produit de poids moléculaire élevé . Son degré de polymérisation varie de 250 à 2000 selon l'origine de la plante.

- La cellulose et ses dérivés

. Zellmehl SS/200 ***

Cet excipient est une farine de cellulose

. Carboxyméthylcellulose sodique

- acide alginique

- luviskol VA 64

- autres substances possédant des propriétés désagrégeantes : pectine, gommes, agar-agar, veegum, argiles, bentonites, kaolin.

---

* Primojel Etablissements DOITTAU - 91 Corbeil.

** Glycolys D Etablissements ROQUETTE - 62 Lestrem.

*** Zellmehl SS/200 Possehl Erzgeselschaft Lubeck

- B I B L I O G R A P H I E -

(1) DENOEL A., JAMINET Fr.
Pharmacie Galénique, Tome III, Formes médicamenteuses solides divisionnées destinées à la voie orale.
Presses universitaires de Liège 1968, 33.

(2) MARTIN E.W. and HOOVER J.G.
Husa's pharmaceutical dispens 50th edn,
Marck publishing Co., 1959, 57.

(3) MARTIN E.W. and COOK E.F.
Remington's pharmaceutical Sciences, 13th ed, 533

(4) DENOEL A., JAMINET Fr.
Pharmacie Galénique Tome III. Formes médicamenteuses solides divisionnées destinées à la voie orale.
Presses universitaire de Liège 1963, 59.

(5) COHN R. and Al.
An evaluation of direct compression
Excipients A. Pha, 1966, 25 avril.

(6) KOVAC G.M.
Tableting of to marrow.
Drug and Cosmet. Ind., 1962, 91, 297.

(7) MARTIN E.W., COOK E.F.
Remington's pharmaceutical sciences 13th ed., 563.

(8) REIER G.E., SHANGRAW R.
Microcristalline cellulose in tableting.
J. Pharm. Sci., 1966, 55, 510-514.

(9) BATUYOS N.H.
Anhydrous lactose in direct tablet compression.
J. Pharm. Sci., 1966, 55, 727-730.

(10) GUNSEL W.C., LACHMAN L.
Comparative evaluation of tablet formulations prepared from conventionally processed and spray-dried lactose.
J. Pharm. Sci., 1963, 52, 178-182.

(11) HENDERSON N.L. et BRUNO A.J.
Lactose USP (Beadlets) and dextrose PAF 2011.
Two new agents for direct compression.
J. Pharm. Sci., 1970, 59, 1336-1340.

(12) JAMINET Fr.
Effect of crystal formation and granulometric characters of some type and lactose - based products on the properties of some tablet formulation.
Pharm. Acta. Helv., 1968, 43, (4), 228-243.

(13) DELATTRE L., JAMINET F.
La formulation de comprimés à faible dosage médicamenteux par compression directe.
Labo. Pharma. Prob. et Techn., 1975, 248, 1021-1026.

(14) PADIS L., COTTE J.M., DUBOIS J.G.
Etude d'un nouvel excipient pour comprimés.
Labo-Phama, 1965, 138, 31-34.

(15) Documentation établissements Gattefossé.
Chemin de Genas - 69 Saint Priest.

(16) FOREMOST FOODS Co.
On lactose Bull. Techn.

(17) ESNARD J.M., CLERC J., TEFFI H., DUCHENE D, LEVY J., PUISSIEUX F.
Les comprimés VIII
Etudes d'excipients pour compression directe purs, et en présence de phénobarbitol, sur machine alternative.
Ann. Pharm. Fr., 1973, 31, 103-116.

(18) BROWLEY C.A., LACHMAN L.L.
Browning of spray-processed lactose.
J. Pharm. Sci., 1964, 53, 452-454.

(19) MENDIHARAT-LOUSTALOT C.
Contribution à l'étude d'excipients de compression directe.
Thèse Pharm. Bordeaux 1971.

(20) DELACOURTE-THIBAUT A.
Formulation en compression directe.
Thèse Pharm. Etat Lille 1974.

(21) MANUDHANE K.S., CONTRACTOR A.M., KIM H.Y., SHANGRAW R.F.
Tableting properties of a directly compressive starch.
J. Pharm. Sci., 1969, 58, 616-620.

(22) BOLHUIS G.K., LERK C.F.
Comparative évaluation of excipients for direct compression.
Pharm. Weebl., 1973, 108, (22), 469-481.

(23) FRANCOIS A., GILLARD J., ROLLAND M.
Influence d'agents liants et désintégrants sur la texture de comprimés à base de monohydrogenophosphate calcique.
J. Pharm. Belg., 1972, 27, (2), 187-220.

(24) DELATTRE L., JAMINET F.
Etude de quelques facteurs influençant le pouvoir liant d'excipients pour compression directe.
Pharm. Acta. Helv. 1974, 49, 108-116.

(25) MENDELL E. Co. Inc.
Celutab for direct compression
Bull. Techn.

(26) MENDELL E. Co Inc.
Encompress Bull. Techn.

(27) GILLARD J., DELATTRE L., JAMINET F., ROLLAND M.
Etude des paramètres influençant l'écoulement des agents diluants utilisés en compression directe.
J. Pharm. Belg., 1972, 27, 713-742.

(28) LEE S., DEKAY H.G., BANKER S.G.
Effect of water vapor pressure on moisture sorption and stability of aspirin and ascorbic acid tablet matrices.
J. Pharm. Sci. 1965, 4, 1153-1158.

(29) Documentation SPCI
43 rue Christino Garcia - 93 La Plaine St Denis.

(30) STAMM A., MATHIS C.
Les excipients de compression directe.
Labo-pharma. Prob. et Techn., 1976, 250, 61-69.

(31) - CIBA-GEIGY, HOFMANN-LAROCHE et SANDOZ
Katalog Pharmazentisher Hilfsstoofe 1974 Bâle.

(32) JOFFE J., FOSS N.E.
Compression of crystalline substances.
J. Ann. Pharm. Assoc. Sci., 1959, 48, 26-29.

(33) SEPPIC Avicel PH Bull. Tech.

(34) FOX C.D., RICHEMANN M.D., REITER G.E., SHANGRAW R.
Microcristalline cellulose in tableting.
Drug Cosmet. Ind., 1963, 92, 161-160, 258-262.

(35) LIVINGSTONE J.L.
Compressed tablets
Mfg. Chemist. Aerosol News, 1970, 42, (3), 23-25.

(36) MENDELL E.J.
Direct compression method of producing solide dosage forms.
Mfg. Chemist Aerosol News, 1972, 43, 43-46.

(37) POURCELOT - ROUBEAU Y.
De l'état particulaire ou comprimé. Etude statistique de quelques aspects technologiques.
Thèse Pharm. Etat, Grenoble, 1974.

(38) RICHMAN M.D., FOX C.D., SHANGRAW R.F.
Preparation and stability of glycerol trinitrate sublingual tablets prepared by direct compression.
J. Pharm. Sci. 1965, 54, 447-451.

(39) ENEZIAN G.M.
La compression directe des comprimés à l'aide de cellulose microcristalline.
Prod. Prob. Pharm., 1968, 23, (4), 185-205.

(40) DEGUSSA - Elcema Bull. Techn.

(41) LERK C.F., BOLHUIS G.K., DEBOER A.H.
Comparative evaluation of excipient for direct compression part 2.
Pharm. Weekbl., 1974, 109, (40), 945-955.

(42) SZENTMIKLOSI P., STAMPF G., NIKOLICS M., MORZSANGI E.
Application of Elcema as a tabletting aid.
Gyogyzereszet, 1975, 19, 374-375 d'après C.A.

(43) GRAHAM
Solka-floc comme adjuvant de filtration pour liquide alimentaire
Bull. Techn.

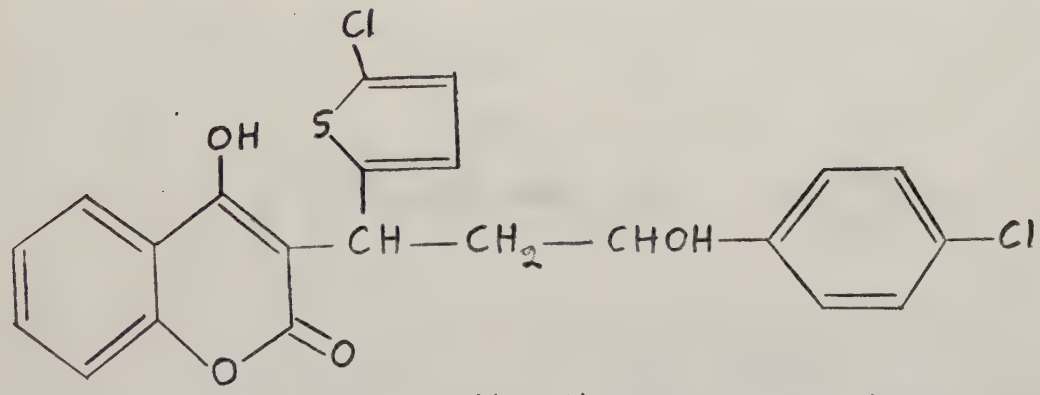
(44) GRAHAM
Improve your tablet manufacturing with solka-floc
Bull. Techn.

(45) STAMM A., KLEINKNECHT A., BOBBE D.
Etude de quelques lubrifiants pour compression directe.
Comparaison des résultats obtenus avec différents lubrifiants.

-=-=-=-

- P A R T I E E X P E R I M E N T A L E -

Nos travaux ont comporté la formulation de comprimés contenant un seul principe actif, le LM 550*, une hydroxycoumarine très peu hydrosoluble utilisée comme anticoagulant. Il s'agit de l'(hydroxy-4'coumarinyl - 3') - 3 (chloro - 5" thienyl - 2") - 3 para chloro phényl - 1 propanol - 1 dont la formule chimique est la suivante :



$C_{22}H_{16}Cl_2O_4S$ P.M. = 447,32 g

Les comprimés sécables qu 'il s'agit de préparer doivent contenir 4 mg de thioclomarol pour un poids total de 250 mg donc une teneur de 1,6 % en principe actif.

Parmi les excipients précédemment décrits nous avons retenu pour l'expérimentation cinq excipients commercialisés et spécialement adaptés à la technique de compression directe :

- le lactose adomisé **
- le Celutab 20 II***
- l'Encompress Spécial***
- l'Avicel PH 102**
- l'Amidon STA-Rx 1500****

---

* Thioclomarol (dénomination internationale) Apegmone Oberval

Origine : ** SEPPIC - 70 av. des Champs Elysées - 75008 PARIS

*** SPCI - 43 rue Christino Garcia - 93 La Plaine-Saint-Denis

**** EXPANDIA - 13 av. de l'Opéra - 75001 - PARIS

Afin de favoriser les comparaisons, ces excipients de compression directe ne sont volontairement pas associés dans la même formule ; par contre d'autres excipients d'usage courant en technologie pharmaceutique et notament utilisés pour la fabrication des comprimés par granulation humide sont ajoutés ; leur présence est nécessaire pour conférer aux comprimés de bonnes caractéristiques technologiques.

Les comprimés obtenus par compression directe sont ensuite comparés à d'autres fabriqués en utilisant la granulation par voie humide.

1 - MISE AU POINT DES FOMULES PERMETTANT L'EMPLOI DE LA TECHNIQUE DE COMPRESSION DIRECTE.

1.1 - Matériel utilisé

- Tamis SAULAS *
- Mélangeur rotatif (fig. n° 1)

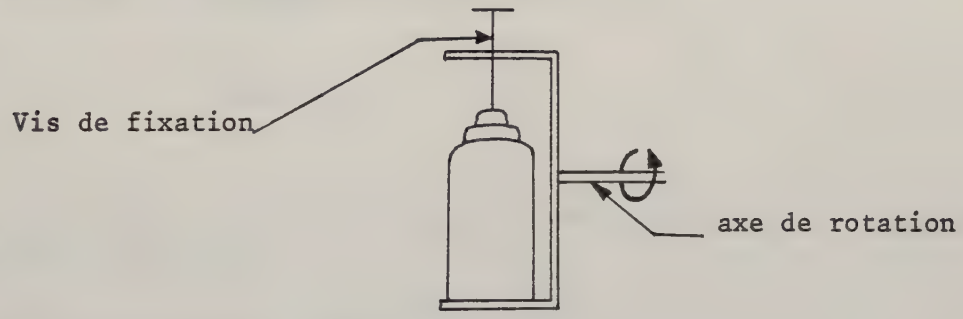


Fig. N° 1

Le mélange du principe actif et des excipients est réalisé à l'aide d'un système proche du mélangeur cubique ERWEKA** . Une bouteille dont l'axe est perpendiculaire à l'axe de rotation remplace le cube. L'efficacité de ce type de mélangeur n'est pas testée, cependant elle est jugée suffisante pour la première approche de la formulation.

Vitesse de rotation : 35 tours/mn ; Durée de mélange : 30 mn ; capacité : 2 l.

---

* SAULAS - 16 rue Buisson - St Louis PARIS Xème

** ERWEKA APPARATEBAU 6 mb H
FRANKFURT AM MAIN
Distribué par Machines EURAF
4, place Constantin Pecqueur
75018 - PARIS.

- Machine à comprimer FROGERAIS - MR 6*

Pour obtenir des formules pouvant être facilement fabriquées industriellement nous avons choisi une machine à comprimer rotative dont l'alimentation n'est pas forcée mais réalisée par simple gravité. Les mélanges sont comprimés à faible vitesse de compression (3600 comprimés/heure) avec seulement trois jeux de poinçons et matrices.

- Appareil SCHLEUNIGER**

Cet appareil mesure la résistance à l'écrasement d'un comprimé placé entre deux matrices disposées sur un plan horizontal (fig. n° 2). La reproductibilité de mesure est meilleure que celle obtenue avec l'appareil ERWEKA car tout mauvais positionnement du comprimé est évité. La force appliquée au comprimé est due à l'inclinaison d'un pendule.

Fig. N°2

La dureté est donnée en kg et Strong-Cobb par une aiguille se déplaçant devant deux échelles graduées.

- Appareil à délitement MANESTY***

Associé à un dispositif permettant une agitation de 30 secondes toutes les 5 minutes, cet appareil permet de mesurer le temps de délitement conformément aux exigences de la Pharmacopée Française 8ème édition **** (1965) en utilisant comme milieu de délitement de l'eau purifiée portée à une température de 37°C.

1.2 - Méthode

Après démottage des excipients et du principe actif par passage sur tamis, des mélanges sont réalisés à l'aide du mélangeur rotatif.

---

* FROGERAIS 15 rue de l'Yser - 94400 Vitru Sur Seine.

** Dr. K. SCHLEUNIGER et Co. Universitästrasse 87 CH - 8033 ZÜRICH

*** MANESTY Machines limited LIVERPOOL 24

**** Edition de la pharmacopée en vigueur de la réalisation de ce travail.

Le mélange et les comprimés préparés sont soumis à un certain nombre de tests préliminaires très utilès pour trier les formules à retenir :

- sur la poudre
  - . propriété d'écoulement
- sur les comprimés
  - . compressibilité (dureté des comprimés)
  - . propriété d'écoulement (répartition des poids des comprimés)
  - . temps de désagrégation des comprimés.

1.2.1 - La compressibilité du mélange

Cette notion est connue depuis longtemps et dès 1916, certains produits étaient connus pour leur propriétés de donner des comprimés sans l'addition de substances étrangères (1). Les facteurs intervenant dans cette propriété sont fort nombreux. Par exemple en 1958, le rôle du système cristallin, de l'eau de cristallisation, du point d'ébullition des substances à comprimer dans l'aptitude à former un comprimé est montré par JAFFE et FOSS (2).

En 1963 MILOSOVICH (3) explique les différents comportements des cristaux : déformations plastiques ou élastiques. Il donne une liste des qualités d'un matériau se comportant idéalement à la compression. De nombreuses mises au point ont été réalisées à ce sujet par GUILLOT (4), ROLLAND (5), SETH (6), JAMINET (7), LIVINGSTONE (8).

L'hétérogénéité de la répartition des forces dans la masse à comprimer ainsi que au cours des phases différentes de la compression sont mises en évidence par TRAIN (9), HIGUCHI (10), BOSS et MOLDENHAUER (11), SHOTTON (12). FUHRER (13), POLDERMAN (14) ont enregistré les forces au niveau du poinçon supérieur, du poinçon inférieur, de la matrice ainsi que le déplacement du poinçon supérieur. REES, HERSEY et COLE (15) ont décrit un appareillage utilisable pour tester la compressibilité des mélanges lors des études de préformulation.

Ces travaux fort nombreux ont donné lieu à l'organisation en France d'un centre de Recherches sur la compression (thèses de DUCHENE DJIANE (17), DEVISE (18) et DELACOURTE (19), POURCELOT (20-21).

Dans notre travail la compressibilité des mélanges est appréciée "après coup" par la dureté des comprimés obtenus. Elle est qualifiée sur les tableaux de "maximale" s'il n'est pas possible de l'augmenter avec la machine à comprimer rotative utilisée. Tout grippage, collage, clivage est soigneusement noté, ceci en vue de la fabrication industrielle ultérieure.

1.2.2 - Propriétés d'écoulement

1.2.2.1 - Facteurs régissant l'écoulement des solides

Les matériaux pulvérulents doivent s'écouler dans la matrice de façon régulière afin que soit assurée et maintenue la reproductibilité des qualités de la forme unitaire élaborée.

Un récent article a traité de la rhéologie des poudres pharmaceutiques (22) ; nous passerons donc rapidement en revue les différents facteurs influant l'écoulement.

- la masse volumique

Pour une particule de forme et de taille définies, la vitesse d'écoulement sera d'autant plus grande que la particule sera plus dense.

- la porosité

Il semble que le problème de la porosité ne puisse être envisagé qu'en termes de porosité du lit de poudre c'est à dire de celle créée par l'empilement des particules en comprenant les espaces interparticulaires (22). L'écoulement est facilité lorsque le matériau présente le plus grand nombre possible d'espaces interparticulaires. En réalité, la cohésion est souvent importante ; de ce fait, l'écoulement des particules de taille importante est plus aisé que celui des particules de faible taille.

- la structure moléculaire et la composition chimique

Ces deux facteurs interviennent dans le comportement rhéologique de la poudre, mais ils sont inhérents à la substance.

- la forme des particules

La morphologie des particules affecte au premier chef les propriétés rhéologiques des poudres : des aiguilles ou des particules anguleuses s'écoulent plus difficilement que des particules sphériques ou ovales. De nombreux auteurs ont proposé des systèmes de coefficients de forme, c'est à dire des formes géométriques, se rapprochant le plus possible de celle de la particule (23-24-25-26).

AOKI et SUZUKI (27) simplifient le problème et prennent comme facteur de forme le rapport du diamètre de la sphère inscrite à une particule à celui de la sphère circonscrite à cette même particule.

- l'état de surface

La rugosité entraine une prédominance de la cohésion et de la friction, et de ce fait un écoulement faible. Les surfaces doivent donc être les plus régulières possibles.

- la taille et la granulométrie

Plus que la taille des particules c'est la granulométrie qui est à considérer, c'est à dire la distribution quantitative des particules dans les classes de dimensions.

En règle générale, et si les particules sont équidimensionnelles, celles de taille importante présentent une vitesse d'écoulement supérieure à celle de taille inférieure. Pour les particules anisométriques souvent rencontrées en fabrication de nombreux travaux ont mis en évidence l'existence d'une taille optimale des produits pour laquelle la vitesse d'écoulement est maximale (28-29-30).

JONES et PILPEL (31) ont montré qu'un mélange possède les meilleurs propriétés d'écoulement pour une répartition granulométrique bien définie.

- l'humidité

L'humidité est un des facteurs essentiels de l'irrégularité d'écoulement des poudres pharmaceutiques (32). L'eau de cristallisation et l'eau absorbée à la surface des particules ont un rôle dans l'écoulement (33).

- l'électricité statique

En général, elle nuit à l'écoulement en entrainant une tendance à l'agglomération.

GUYOT (34-35) a étudié successivement les facteurs mis en cause, la mise en évidence de l'électricité statique et les moyens d'éliminer ces charges.

- les conditions d'écoulement

L'écoulement du mélange dépend de la géométrie des trémies d'alimentation (36-37). Il s'agit en pratique, de trouver la géométrie la plus favorable à l'écoulement.

1.2.2.2 - Appréciation des qualités d'écoulement

Pour définir les propriétés rhéologiques d'un matériau pulvérulent il est fait appel en général à la mesure des caractéristiques angulaires des tas de poudre (angle de talus) et de la vitesse d'écoulement du produit à travers un orifice.

Ces deux méthodes traditionnelles font place de plus en plus à l'étude du comportement au tassage, et à l'étude de la cohésion à l'aide d'une cellule de cisaillement ou d'un viscosimètre rotatif.

Toutes ces techniques sont décrites notamment par DEVISE, DELACOURTE, GUYOT et TRAISNEL (22).

1.2.2.3 - Technique employée

L'écoulement est observé pendant la fabrication du lot. Celle-ci terminée, 20 comprimés sont prélevés au hasard et pesés. Les écarts maximals par rapport à la moyenne arithmétique sont notés.

En effet nous pensons avec AUGSBRUGER, JAMINET et GUYOT (38-39-40) que la régularité du poids des comprimés lors d'une fabrication peut rendre compte de la valeur et de la régularité de l'écoulement d'un mélange à comprimer. C'est un test global après coup très proche des préoccupations industrielles.

1.2.3 - Le temps de délitement

Il a été mesuré conformément aux exigences de la Pharmacopée Française 8ème édition (1965).

(Appareil Manesty décrit page 19).

1.3 - Les essais de formulation réalisés

Nous soumettons à la compression 125 g de mélange, soit une quantité correspondant à 500 comprimés. Les formules de départ comportent du stéarate de magnésium et un agent d'écoulement afin de tester grossièrement la compressibilité. Puis dans les formules suivantes la quantité de ces additifs est réduite au minimum nécessaire à une bonne fabrication. Les résultats obtenus sont groupés dans les tableaux comportant les formules pondérales des mélanges comprimés et les observations faites.

1.3.1 - Essais de formulation avec un premier excipient pour compression directe : le lactose atomisé

Le lactose atomisé est démotté sur un tamis d'ouverture de maille 500 µ ; le reste des excipients et le principe actif sont tamisés avec un tamis d'ouverture de maille 280 µ.

Les essais sont groupés dans le tableau ci-dessous : (fig. n° 3).

Observations

- Les mélanges à base de lactose atomisé s'écoulent librement dans la trémie et les matrices ce qui se traduit par de faibles écarts de poids par rapport à la moyenne arithmétique.

Constituants — n° →	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Thioclomarol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Lactose atomisé	227,5	246	232,25	226	221	237,25	125	182,25	180,5	174,75
Lactose							102,5			
Avicel PH 102								62,5	62,5	62,5
Stéarate de magnésium	2,5		1,25			1,25	2,5	1,25	2,5	1,25
Précirol atomisé*				7,5	10					
*Levilite***	1						1		0,5	
Amidon de blé	15		12,5	12,5	15	7,5	15			7,5
Ecoulement	+	+	+	+	+	++	+	+	+	+
Ecart de poids %	- 1 + 1	Collage grippage	-1,34 +1,46	Collage	-0,8 +1,2	-0,84 +0,36	-1,26 +1,14	Limite du collage	-0,94 +0,66	-1,47 +0,87
Dureté kg	6		max 6,6		8,6	8,5	max 5		8	8
Délitement	10mn		20-30s		20mn	10mn	5mn		5mn	10mn

Fig. n° 3

* Précirol[R] atomisé
Palmito stéarate de glycérol atomisé
Gattefossé 36 chemin de Genas - 69800 Saint Priest.

** Levilite [R]
Silice colloïdale
Rhone Progil - 25 quai Paul Doumer - 92408 Courbevoie

- Une lubrification est nécessaire pour éviter le collage et le grippage. Une quantité peu élevée (0,5 %) de stéarate de magnésium est plus efficace, dans ce cas, que le palmitostéarate de glycérol atomisé ; en effet ce dernier doit être utilisé à une concentration de 5 % pour éviter le collage. A ce taux le temps de délitement des comprimés est trop augmenté.

- Un agent de délitement est nécessaire. L'amidon de blé est essayé à diverses concentrations. Au delà d'une quantité égale à 5 % il détériore la compressibilité du mélange.

L'association de lactose ordinaire (40,8 %) altère la dureté (5 kg maximum) et dans une certaine mesure l'écoulement.

- Contrairement à l'hypothèse de départ, un autre excipient de compression directe étudié (l'Avicel PH 102) est incorporé dans les trois formules 8-9-10 dans le but d'augmenter la vitesse de délitement des comprimés sans nuire à leur dureté. Le résultat n'est pas celui escompté : les comprimés obtenus avec des duretés voisines se délitent dans le même laps de temps (formule n° 6 et n° 10). Toutefois le pouvoir lubrifiant de l'amidon de blé est mis en évidence (formules n° 8 et n° 10.)

- Conclusion :

La formule n° 6 est retenue pour la suite des travaux.

1.3.2 - Essais de formulation avec un 2ème excipient pour compression directe : le Celutab 20 II

Le Celutab 20 II est tamisé à 1000 µ. Le reste des composants est démotté sur un tamis d'ouverture de maille 280 µ.

Le Celutab 20 II utilisé possède une hydratation voisine de 9 %.

Les essais sont groupés sur le tableau ci-contre (fig. n° 4)

- Observations

. Le Celutab 20 II confère une bonne fluidité au mélange.

. Un lubrifiant est nécessaire pour éviter le collage aux poinçons (0,5 % de stéarate de magnésium suffit).

. Le temps de délitement est long malgré des quantités importantes d'agent de désintégration. L'amidon de blé ne diminue pas le temps de délitement pour des quantités supérieures à 5 % et nous constatons alors une chute de la dureté des comprimés.

Constituants n° →	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Thioclomarol	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Celutab 20 II	227,5	227,5	246	232,25	224,75	194,75	232,25	127,5	169,75
Lactose									62,5
Saccharose Ø<630µ								100	
Levilite *	1	1						1	
Stéarate de Mg	2,5	2,5		1,25	1,25	1,25	1,25	2,5	1,25
Amidon de blé	15			12,5	20	50	12,5		12,5
Primojel **		15						15	
Ecoulement	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ecart de poids%	-1,26 +1,54	-4,98 +2,24	Grippage	-1,12 +0,88	-0,7 +0,9	-1,27 +1,57	0,88 +1,52	-2,6 +2,2	- 1,1 + 1,3
Dureté (kg)	8,4	14,2		8,6	10,5	max 6,1	10	max 4,8	max 5,8
Délitement	30-35 mn	15mn		15mn	15mn	8-10 mn	20mn	20mn	15mn

Fig. n° 4

- L'incorporation de saccharose ou de lactose (fomule n° 18 et n° 19) diminue la dureté des comprimés. De plus, l'écoulement est fortement altéré avec le saccharose. Aucune amélioration du temps de délitement n'est obtenue par l'adjonction de ces deux excipients (comparaison de la formule n° 14 avec les formules n° 18 et n° 19).

A ce stade de l'expérimentation, la formule n° 17 donne les meilleurs résultats, malgré un temps de délitement un peu long.

1.3.3 - Essais de formulation avec un 3ème excipient pour compression directe : l'Encompress Spécial

L'Encompress Spécial est démotté sur un tamis d'ouverture de maille 500 µ, le reste des constituants sur un tamis d'ouverture de maille 280 µ.

Les essais sont groupés dans les tableaux ci-dessous (fig. n° 5 et n° 6).

---

* Levilite R
Silice hydratée ultrafine amorphe
RHONE PROGIL - 25 quai Paul Doumer - 92408 Courbevoie

** Primojel R : Carboxy, méthyl amidon peu substitué
Paul DOITTAU 14 rue Emile Zola - 91102 Corbeil Essonnes.

Constituants → n°	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Thioclomarol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Encompress	235	246	237,5	238,5	238	237,5	235,5	235	230	231
Stéarate de magnésium	2,5		2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Levilite *	1		1		0,5	1	0,5	1	1	
Acide Alginique										
Primojel **	7,5		5	5	5	5	7,5	7,5	12,5	12,5
Ecoulement	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Ecart poids %	-1,1 +0,48		-1,24 +1,16	-1,3 +1,1	-0,64 +0,98	-0,37 +0,62	-1,2 +1,2	-0,48 +0,72	-1 +1	-1 +0,92
Dureté kg	6,1	collage	7	7,8	max 6,5	max 6,6	6,1	5,7	7,3	7,8
Delitement	10 à 15 s		5mn	30 s	5mn ou >45mn	>45mn ou 5mn	5mn	>45mn	35-40 mn	30-40 mn

Fig. n° 5

* Levilite R
Silice hydratée ultrafine amorphe
Rhone Progil 25 quai Paul Doumer
92408 Courbevoie

** Primojel R
Carboxy méthyl amidon peu substitué
Paul Doittau 14 rue Emile Zola
91102 Corbeil Essonnes

*** Stérotex R
Huile de semence de cotonnier hydrogénée
Expandia 13 av. de l'Opéra
75001 Paris.

Constituants n° →	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
Thioclomarol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Encompress	226	231	227,5	225	235	119,5	119,5	178,5	176	168,5	168,5
Lactose						119	119	62,5	62,5	62,5	62,5
Stéarate de magnésium	2,5	2,5				2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
*Stérotex****					15						
*Précirol**** Atomisé*			10	12,5							
Levilite			1	1	1		2,5				
Amidon de blé		12,5								12,5	
Acide Alginique	17,5										12,5
*Primojel***			7,5	7,5	5	5		2,5	5		
Ecoulement	+	+	+	+ limite collage	+	–	–	+	+	+	–
Ecart poids %	-1,2 +1,2	-0,6 +0,6	colla ge sur la fin	-0,4 +0,6				-0,16 +0,64	0,74 +0,86	-0,74 +0,86	
Dureté kg	6,7	7,8	max 8,6	8,7	Collage		max 7	7,7	7	5,8	(6,1)
Délitement	15mn	>45 mn	30s	30s			(20s)	>45 mn	20s	>45 mn	(5mn)

Fig. n° 6

**** Précirol R atomisé

Palmito stéarate de glycérol atomisé

Gattefossé 36 chemin de Genas

69800 Saint-Priest.

- Observations

. Les mélanges à base d'Encompress s'écoulent correctement dans la trémie et les matrices si l'on n'incorpore pas du lactose ou de l'acide alginique en quantité importante. L'acide alginique semble détériorer l'écoulement par sa texture fibreuse alors que le lactose agit en augmentant la proportion des particules fines. La lévilite ne parait pas exercer une action très marquée sur l'écoulement.

. La lubrification nécessaire est assurée par 1 % des stéarate de magnésium, le stérotex et le précirol atomisé sont utilisés à des concentrations plus importantes (supérieure à 6 % et 5 % respectivement).

. La dureté des comprimés obtenus est suffisante mais jamais très élevée.

. Le problème majeur est le délitement des comprimés ; plusieurs agents de délitement ont été essayés. L'amidon de blé utilisé à une concentration usuelle 5 % n'a aucune action. L'acide alginique agit à des doses élevées mais conduit à une diminution de l'écoulement de la poudre. Les essais n'ont pas été poursuivis car avec cet agent de délitement la dureté diminue au cours du temps lorsque les comprimés sont exposés à une température de 40°C (41). Le Primojel en quantité relativement faible résoud au mieux ce problème du délitement. A noter que la relation temps de délitement / pourcentage de primogel est complexe :

A la dose de 3 % on obtient un temps de délitement très rapide ; à la dose de 2 % le délitement est aléatoire ; à la dose de 1 % le temps de délitement est supérieur à 45 minutes.

. 20 % de lactose ne semblent pas détériorer l'écoulement ni les propriétés de comprimés. Cette dose importante peut avoir des conséquences économiques néfastes sur le prix de revient.

- Conclusion

La formule n° 26 est retenue pour la suite des travaux.

1.3.4 - Essais de formulation avec un 4ème excipient pour compression directe : l'Avicel PH 102

Excipients et principe actif sont démottés sur tamis d'ouverture de maille 710 µ.

- Observations

. Le mélange Avicel PH 102, thioclomarol ne s'écoule pas librement dans la trémie. Cet excipient ne semble pas pouvoir être comprimé seul sur une machine rotative non équipée d'une alimentation forcée. Pour palier cet inconvénient le lactose ordinaire est incorporé sans succès.

Nous avons constaté que l'écoulement est rétabli par l'adjonction d'un lactose cristalisé : le lactose Ucalma*.

---

* Lactose Ucalma
Lactose possédant une granulométrie particulière
Lacto Serum France S.A. - Baleycourt - 55102 - Verdun

Constituants n° →	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50
	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Avicel PH 102	246	121,25	119	62,5	62,5	50	62,5	62,5	62,5	62,5
Lactose Ucalma *						193	180,5	178	168	173
Lactose		123	123	178,5	178,5					
Stéarate de Mg		1,25	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5			
Lévilite **		0,5	1,5	2,5		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
Aerosil 200 ***					2,5					
Sterotex ****								5	5	5
Amidon de blé									10	5
Ecoulement	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+
Ecart de poids (%)						-0,62 +0,98	-0,64 +0,56	-2,6 +1,2	-1,6 + 1,6	-1,4 +1,4
Dureté (kg)	(9,2)	Collage	(8)	(7,8)	(9)	max 4,4	max 5	max 9,8	max 8,9	8,5
Délitement	(5mn)		(5mn)	(30s)	(5mn)	40mn	35mn	30mn	30s à 1mn	5mn

* Lactose Ucalma
Lactose possédant une granulométrie particulière
Lacto Serum France S.A. - Baleycourt - 55102 - Verdun

** Levilite R
Silice hydratée ultrafine amorphe
Rhone Progil - 25 quai Paul Doumer - 92408 Courbevoie

*** Aerosil 200 R
Silice colloïdale
Degussa France - 17 rue Royale - 69001 - Lyon

**** Sterotex R
Huile de semence de cotonnier hydrogénée
Expandia 13 av. de l'Opéra - 75001 Paris

. Le stérotex R semble apporter une lubrification efficace sans détériorer la dureté. Sur ce point il est supérieur au stéarate de magnésium.

Une faible proportion de levilite R nous a semblé nécessaire car malgré l'écoulement régulier, la fluidité est faible.

- Conclusion

La formule n° 50 est retenue pour la suite du travail.

1.3.5 - Essais de formulation avec un 5ème excipient pour compression directe : l'Amidon STA-Rx 1500

Les excipients et le principe actif sont démottés au tamis d'ouverture de maille 500 µ. Le saccharose utilisé est forcé à travers un tamis dont l'ouverture de maille figure dans les tableaux p. 29 et 30 (fig. n° 7 et n° 8).

- Observations

. Le mélange thioclomarol - Amidon STA-Rx 1500 se comprime sans autre adjuvant, mais si des quantités plus importantes que 125 g (500 comprimés) de ce mélange sont versées dans la trémie (formule n° 56 ; 2000 comprimés) l'écoulement se trouve suspendu par un tassement dans le manchon qui alimente le distributeur. De ce fait, nous avons dû introduire d'autres excipients dans les formules.

. Le lactose Ucalma utilisé à une concentration de 20 % n'améliore pas l'écoulement.

. Le phosphate tricalcique, malgré une densité faible ne s'oppose pas au tassement.

. Enfin diverses quantités de saccharose de granulométrie différentes ont été incorporées. D'assez bons résultats semblent être obtenus en incorporant 25 % de saccharose sous une granulométrie relativement faible (forcé au tamis d'ouverture de maille 315 µ).

- Conclusion

La formule n° 60 est retenue pour la suite des travaux.

1.3.6 - Conclusions des essais ayant mis en jeu 5 excipients pour compression directe

- Propriété d'écoulement

Le Celutab, le lactose atomisé et l'Encompress spécial mélangés au thioclomarol s'écoulent librement dans la trémie. Il n'en est pas de même avec l'Amidon STA-Rx 1500 et l'Avicel PH 102. Nous rappellerons que la machine à comprimer rotative utilisée n'est pas munie d'alimentation forcée. Dans ces conditions un bon écoulement semble réalisé avec un mélange assez dense et ne comportant pas trop de particules fines. Ceci est vérifié par la mise au point des for-

Constituants n° →	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60
Thioclomarol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Amidon STA-Rx 1500	241,5	227,5	236,5	246	245,5	245,5	179,75	116	179,75	162,25
Sacchorose Ø <500 µ							62,5			
Saccharose Ø<315 µ								125	62,5	80
Stéarate de Mg	2,5	2,5	2,5				1,25	2,5	1,25	1,25
Acide Alginique			5							
Amidon de blé		15								
Aérosil 200 *	2						2,5	2,5	2,5	2,5
Levilite **		1	2		0,5	0,5				
Ecoulement	+	−	+	+	+	−	+ ou −	+ ou −	+	+
Ecart de poids %	−2 +2,6		−1,2 +2	−1,8 +1,8	−1 +1,76		−3,52 +4,32	−1,36 +1,44	+2,8 −2,4	−1,6 +2,4
Dureté (kg)	8	max 5,4	7,5	8,4	12,3		max 9	max 3,7	max 10,3	max 7,5
Délitement (mn)	15	15	15	15	15		20	20	15	15

Fig. n° 7

* Aerosil 200 R
Silice colloïdale
Degussa France - 17 rue Royale - 69001 Lyon

** Levilite R
Silice hydratée ultrafine amorphe
Rhone Progil - 25 quai Paul Doumer - 92408 Courbevoie

Constituants n° →	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
Thioclomarol	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4
Amidon STA-Rx 1500	131,5	193	193	183	181,25	180,25	179,75	195,5	195,5	205,5
Lactose	100	50	50	62,5	62,5	62,5	62,5			
Lactose Ucalma ***								50	50	
Phosphate tricalcique										40
Stéarate de Mg	2,5	2	2		1,25	1,25	1,25		1	
Amidon de blé	10									
Levilite **	2	1	1	0,5	1	2		0,5	0,5	0,5
Aerosil 200 *							2,5			
Silartex ****			25							
Ecoulement	–	+	+	–	–	–	±ou	–	–	–
Ecart poids (%)			–0,94 +1,4	Collage			–4 +5,76	Collage		
Dureté (kg)	5	max 5,7	9,2		9,6	8,6	9		max 7,7	10,6
Délitement (mn)	5	5	10		10	5	10		10	5

Fig. n° 8

*** Lactose Ucalma R

Lactose cristallisé possédant une granulométrie particulière
Lacto Serum France S.A.
Baleycourt 55102 Verdum

**** Silartex R

Silicate de magnésium utilisé comme agent liant
Expandia 13 av. de l'Opéra - 75001 Paris

mules avec l'Avicel PH 102 et l'Amidon STA-Rx 1500. Le lactose Ucalma R incorporé à l'Avicel PH 102 augmente la densité du mélange ainsi que la taille moyenne des grains.

Pour l'Amidon STA-Rx 1500 il semble que ce soit uniquement l'augmentation de la valeur de la granulométrie moyenne qui rétablisse l'écoulement. En effet les particules de saccharose plus grosses créent des vides qui empêchent le tassement.

- La lubrification est résolue au mieux avec le stéarate de magnésium sauf pour la formule à base d'Avicel PH 102 pour laquelle nous avons recours au stérotex R dans le but d'augmenter un peu la dureté. L'Amidon STA-Rx 1500 et l'Avicel PH 102 mélangés au thiclomarol se compriment sans lubrification mais celle-ci devient nécessaire lors de l'incorporation d'un sucre pour rétablir l'écoulement.

- Délitement des comprimés

L'Amidon STA-Rx 1500 a un pouvoir délitant suffisant. Il en est de même pour l'Avicel PH 102. Cependant ce dernier étant en assez faible quantité dans la formule n° 50, nous avons dû lui adjoindre un peu d'amidon de blé. Nous obtenons aussi un délitement satisfaisant des comprimés à base de lactose atomisé et de Celutab par l'adjonction d'amidon de blé. Le primojel R donne les meilleurs résultats avec l'Encompress cependant il n'est pas possible de fixer convenablement le temps de délitement. A la dose de 3 % on obtient un temps de délitement très rapide ; à la dose de 2 % le délitement est aléatoire ; à la dose de 1 % le temps de délitement est supérieur à 45 minutes.

Nous constatons qu'avec les formules à base de substances solubles le problème est résolu par l'emploi d'un agent de délitement insoluble qui gonfle au contact de l'eau. De même, pour une substance insoluble comme l'Encompress spécial un agent de délitement soluble donne les meilleurs résultats.

- Dureté des comprimés

Avec chaque excipient étudié nous obtenons des comprimés d'une dureté suffisante et toujours facilement sécables.

Tous les excipients spécialement préparés pour la compression directe et retenus pour cette étude nous donnent satisfaction à ce stade. Le mauvais écoulement de certains peut être corrigé par l'incorporation d'autres excipients non préparés pour la compression directe.

2 - CHANGEMENT D'ECHELLE : CHOIX DES FORMULES RETENUES POUR LES ESSAIS DE FABRICATION INDUSTRIELLE

Dans la première partie (mise au point des formules) nous avons seulement essayé d'obtenir des comprimés présentant des caractéristiques physiques acceptables.

Dans cette 2ème partie nous avons d'abord essayé d'obtenir des mélanges homogènes. Ensuite des fabrications sont réalisées à plus grande échelle (1875 g de poudre soit 7500 comprimés) avec une cadence de production plus élevée que pour les premiers essais (7200 comprimés/heure).

2.1 - Mise au point d'une technique de mélange

2.1.1 - Rappel théorique du mélange

Le mélange est une opération qui consiste à rendre aussi homogène que possible une association de plusieurs composants, c'est à dire que chaque fraction ou dose prélevée au hasard doit contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité du mélange.

2.1.1.1 - Les facteurs intervenant dans le mélange sont nombreux, on peut citer :

. La taille des particules des composants :

C'est le facteur le plus important pour l'obtention d'un mélange homogène (42). Une grande différence de taille des particules est néfaste. Les particules de petite taille peuvent tomber dans les vides crées par les plus grosses (43). Le problème de savoir quelle différence de taille on peut admettre pour prévenir la séparation est difficile à résoudre. Il n'y a pas une seule et unique réponse à cela du fait que le taux de séparation dépend non seulement de la différence de diamètre, mais aussi de la taille absolue et du taux de séparation qui peut être toléré. L'utilisation de matériaux suffisamment fins améliore le mélange en évitant l'écoulement (44). Cette méthode ne peut pas être utilisée en compression directe car l'écoulement libre du mélange est recherché. La division poussée d'un composant de telle façon que les particules les plus fines forment un revêtement par adsorption sur les plus grosses peut sembler plus applicable.

. La masse volumique

L'effet de la différence de masse volumique est beaucoup moins marqué que celui de la différence de taille. Toutefois il a été mis en évidence par COULSON et MAITRA (45) et GRAY (46).

. La forme des particules

L'influence de la forme n'a pas bien été étudiée mais il est bien connu que des particules rugueuses de même taille se mélangent plus facilement que des particules possédant d'autres formes (43).

. Les forces de surface

C'est ainsi qu'un composant finement pulvérisé formera un revêtement sur les grosses particules et n'aura pas tendance à se séparer.

. La proportion des différents composants

L'homogénéité d'un mélange de poudre est plus difficile à obtenir si l'un des composants s'y trouve en faible proportion par rapport aux autres. Cependant il est très important que le constituant en petite quantité soit parfaitement réparti dans la masse. C'est le cas de principes médicamenteux très actifs qu'il est nécessaire de diluer dans une grande quantité de poudre inerte pour en faciliter le dosage et l'administration.

Des approches mathématiques de la qualité du mélange ont été réalisées. LACEY (47) propose la formule suivante pour calculer l'écart type de dosage d'un échantillon en considérant que le mélange est réalisé au hasard :

$$\sigma_z = \left(\frac{xy}{N}\right)^{0,5}$$

x = proportion de principe actif dans le mélange en %.

y = proportion de diluant

N = nombre total de particules par échantillon

Dans la fabrication des comprimés la grandeur de l'échantillon sera le poids du comprimé à fabriquer.

POOLE, TAYLOR et WALL (42) calculent le nombre de particules (N) avec la formule suivante :

$$N = \frac{w}{x\,\Sigma\,(fw)_y + y\,\Sigma\,(fw)_x}$$

w = poids de l'échantillon

Σ (fw) = poids effectif de la particule de taille moyenne de chaque composant.

Plusieurs auteurs COOK et HERSEY (49), JOHNSON (50), OBE et SHOTTON (51), SAMYN et MURTHY (52) utilisent les fractions de poids retenus lors de l'analyse granulométrique sur tamis pour déterminer Σ (fw) pour chaque composant du mélange.

Cette approche donnera une estimation raisonnable de N si la distribution de la taille des particules du principe actif et du diluant est très étroite et si la méthode de l'analyse granulométrique par tamisage utilise des intervalles d'ouverture de maille très petits.

CROOK et HO (53) dans un article assez récent montrent que N ne peut pas être estimé de cette façon dans le cas de la compression directe. En effet, les excipients de compression directe ont le plus souvent une répartition granulométrique très dispersée et de type log normale (si on trace le diagramme représentant le pourcentage en poids des particules plus grosses que

l'ouverture de maille en fonction de l'ouverture de maille).

2.1.1.2 - Les mélangeurs

Plusieurs auteurs ont tenté de définir et classer les mécanismes intervenant dans le mélange des particules. La classification la plus généralement admise est celle de LACEY (47) qui a distingué et défini trois sortes de mécanismes :

1 - Mélange par diffusion : quand les particules roulent le long d'une surface inclinée de la poudre.

2 - Mélange par cisaillement : quand des plans de glissement s'établissent au sein de la poudre.

3 - Mélange par convection : quand des plans de circulation s'établissent à l'intérieur de la masse.

Les différents types de mélangeurs peuvent ainsi être classés en considérant quel type de mécanisme est prédominant, comme, "séparateur" s'il sont principalement du type 1 et 2, "non séparateur" s'ils produisent des courants de convection. Le premier groupe (séparateurs) possède un mécanisme d'agitation rotatif ou par retournement, le second groupe (non séparateurs) agit par circulation de matière dans la masse de poudre. Dans le choix pratique d'un mélangeur il est nécessaire de savoir si les composants sont susceptibles de se séparer. Si c'est le cas, il est souhaitable, pour obtenir les meilleurs résultats, que le mélangeur soit choisi parmi ceux qui sont non séparateurs.

2.1.1.3 - Contrôle du mélange

Il n'est pas possible de parler de mélange de façon satisfaisante sans faire référence aux aspects statistiques du sujet. La méthode actuellement universellement employée pour s'assurer de la qualité d'un mélange, proposée en premier par LACEY (54) est de prélever des échantillons de même taille, à partir de différents endroits du mélange, de déterminer les proportions relatives d'un des composants et de calculer la déviation standard de ces proportions. L'échantillon est la quantité de matière utilisée pour fabriquer un comprimé. D'autre part, plus grand est le nombre d'échantillons analysés plus grande est la confiance à placer dans les conclusions.

2.1.2 - Les essais réalisés

Pour comparer l'efficacité de plusieurs types de mélangeurs nous avons exploré la répartition du thioclomarol dans un mélange réalisé avec la formule suivante :

Thioclomarol	4 mg
Lactose atomisé	237,25
Amidon de blé	7,5
Stéarate de magnésium	1,25
	250 mg

2.1.2.1 - Résultats obtenus avec le mélangeur cubique

Une quantité de poudre correspondant à 5000 comprimés (formule précédente) est démottée au tamis d'ouverture de maille 500 µ puis introduite dans la cuve du mélangeur cubique de capacité totale 10 l. Après 30 minutes de mélange en utilisant une vitesse de rotation 35 t/mn, 4 échantillons de 250 mg de poudre sont prélevés successivement en surface, selon le schéma ci-dessous.

Un prélèvement en surface nous a paru plus logique car il évite tout démélange que pourrait occasionner un prélèvement dans la masse. Ce prélèvement est réalisé au moyen d'une spatule en acier inoxydable.

Le thioclomarol est dosé dans les 4 échantillons prélevés selon la méthode mise au point pour le dosage du principe actif dans les comprimés (p.65).

Nous avons obtenus les résultats suivants :

N° Essai	*D. O.* Essai*	*D. O. Etalon*	*Ecart % par rapport à la valeur théorique (4 mg)*
1	0,459	0,487	- 5,75 %
2	0,426	0,487	- 12,53 %
3	0,476	0,487	- 2,26 %
4	0,457	0,487	- 6,16 %

* D. O. = Densité optique

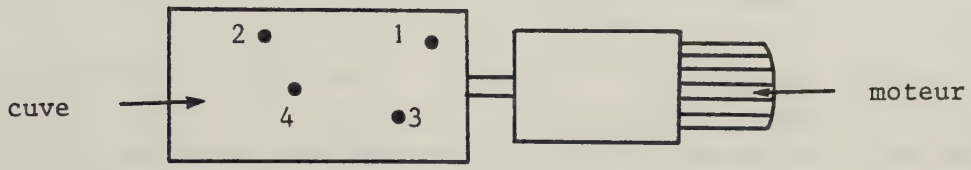
L'homogénéité du mélange n'est pas satisfaisante ; nous avons transféré le produit dans la cuve d'un mélangeur lödige.

2.1.2.2 - Résultats obtenus avec le mélangeur Lödige M5G REI **

Ce type de mélangeur opère par projection et tourbillonnement. Le modèle utilisé possède une cuve métallique de 5 l.

**GEBRÜDER LÖDIGE Maschinenbau
479 Paderborn (Allemagne fédérale).

Pour obtenir un meilleur taux de remplissage, une quantité de poudre correspondant à 5000 comprimés conformes à la formule énoncée, est ajoutée au mélange précédent. La masse total de poudre traitée correspond donc à 10 000 comprimés soit 2500 g. La répartition du thioclomarol est étudiée en fonction du temps de mélange. Pour cela, des prélèvements de 250 mg de poudre sont réalisés après des mélanges successifs d'une durée égale à 5 minutes. Ils sont faits en surface selon le schéma ci-dessous représentant la section horizontale du dispositif de mélange.



Résultats :

Temps de mélange	*Ecarts % par rapport à la valeur théorique (4 mg) pour les prélèvements n°*			
	n° 1	*n° 2*	*n° 3*	*n° 4*
5 mn	- 5,53	- 0,82	- 3,28	+ 11,88
10 mn	- 8	- 0,82	+ 0,62	+ 12,94
15 mn	- 7,18	- 3,28	- 2,87	+ 0,61
20 mn	- 11,32	- 0,62	+ 4,11	+ 2,26
25 mn	- 5,56	+ 2,67	+ 1,03	+ 3,09
30 mn	- 6,76	- 1,84	- 1,84	+ 5,73
35 mn	- 7,90	- 1,13	+ 15,90	- 1,74
40 mn	- 5,93	- 3,07	+ 0,61	- 2,04
45 mn	- 3,29	+ 2,46	+ 39,63	- 2,87

Nous obtenons les meilleurs résultats avec un temps de mélange de 25 mn. Ces résultats ne sont toutefois pas très satisfaisants. Pour tendre de corriger ces défauts le principe actif est forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ.

2.1.2.3 - Résultats obtenus avec le mélangeur Lödige et le thioclomarol forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ.

La masse de poudre traitée précédemment nous ayant paru un peu trop importante pour un remplissage optimal, un mélange correspondant à seulement 7500 comprimés est réalisé en utilisant du thioclomarol tamisé à 125 µ.

Résultats obtenus en fonction du temps de mélange

Temps de mélange	*Ecart % par rapport à la valeur théorique (4 mg). Prélèvements n°*			
	n° 1	*n° 2*	*n°3*	*n° 4*
5 mn	+ 1,02	- 3,02	+ 14,46	+ 4,28
15 mn	- 5,53	+ 0,20	+ 2,87	- 0,82

L'homogénéité du mélange après 15 minutes nous a semblé au moins comparable à celle obtenue au bout de 25 minutes avec du thioclomarol démotté sur tamis d'ouverture de maille 500 µ. Cependant nous avons observé que le principe actif finement pulvérisé avait tendance à s'agglutiner en mottes ; c'est pourquoi nous avons utilisé les plaques d'affinage.

2.1.2.4 - Résultats obtenus avec le mélangeur Lödige muni des plaques d'affinage et du thioclomarol forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ.

Une masse de poudre correspondant à 7500 comprimés conformes à la formule retenue pour ces essais est traitée dans les conditions précédemment décrites. Après 5 minutes de mélange, 4 échantillons de 250 mg de poudre sont prélevés et analysés.

Après dosage nous obtenons les résultats suivants :

Ecart % par rapport à la valeur théorique (4 mg)			
n° 1	*n° 2*	*n° 3*	*n° 4*
+ 1,02 %	- 1,28 %	- 1,44 %	+ 2,65 %

Les résultats ainsi obtenus nous ont semblé acceptables.

2.1.3 - Conclusion

Les meilleurs résultats dans les conditions où nous avons opéré quant à l'homogénéité du mélange sont obtenus en utilisant :

. Le mélangeur Lödige muni des plaques d'affinage

. Un temps de mélange de 5 minutes

. Une quantité de poudre correspondant à 7 500 comprimés

. Du principe actif forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ.

Cette mise au point était nécessaire pour passer au stade de la préparation industrielle.

2.2 - Méthode et matériel utilisés pour la compression

Le thioclomarol est forcé au tamis de vide de maille 125 µ. Les excipients sont pesés et démottés au tamis.

Ensuite l'ensemble est introduit dans le mélangeur Lödige * M 5G REI refermé par un couvercle comportant des plaques d'affinage . Le temps de mélange est fixé à 5 mn.

La compression est réalisée sur une machine à comprimer rotative FROGERAIS ** M R 6 munie de seulement 3 jeux de poinçons et matrices. Nous rappellerons que cette machine n'est pas équipée d'alimentation forcée. Afin de prévoir une application industrielle une vitesse de compression plus élevée que pour les premiers essais de formulation est utilisée : 7200 comprimés/heure au lieu de 3600 comprimés/heure.

Tout au long de la compression et à intervalles de temps réguliers (2 mn), 30 prélèvements de 10 comprimés sont réalisés. Ces prélèvements sont numérotés dans l'ordre chronologique et la répartition du principe actif est analysée.

2.3 - Formules utilisées pour les fabrications

2.3.1 - Avec le lactose atomisé

La formule n° 6 retenue lors des essais préliminaires ne s'est plus révélée satisfaisante lorsque le thioclomarol utilisé est d'une granulométrie plus fine. Le temps de délitement est considérablement augmenté (25 minutes). Nous avons donc utilisé une quantité plus importante d'amidon de blé.

---

* GEBRÜDER LODIGE Maschinenbau
479 Paderborn (Allemagne fédérale)

** Ed. FROGERAIS - 15 rue de l'Yser
94400 Vitry Sur Seine.

La formule utilisée pour la fabrication est donc devenue la suivante :

Thioclomarol	4 mg x 7500	30 g
Lactose atomisé	232,25	1741,875
Stéarate de magnésium	1,25	9,375
Amidon de blé	12,5	93,75
	250 mg	1875 g

Les excipients sont démottés au tamis d'ouverture de maille 500 µ.

Le principe actif est forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ.

2.3.2 - Avec l'Encompress Spécial

Nous avons retenu la formule n° 26 pour une fabrication de 7500 comprimés (le principe actif ayant été forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ).

Thioclomarol	4 mg x 7500	30 g
Encompress Spécial	235,5	1766,25
Stéarate de magnésium	2,5	18,75
Lévilite *	0,5	3,75
Primojel **	7,5	56,25
	250 mg	1875 g

Les excipients sont démottés au tamis d'ouverture de maille 500 µ.

2.3.3 - Avec l'Avicel PH 102

La formule n° 50 ayant été essayée avec du thioclomarol forcé au tamis de vide de maille 125 µ, aucune modification n'est apportée.

---

* Levilite R = silice hydratée ultrafine amorphe
Rhone Progil 25 quai Paul Doumer - 92408 Courbevoie

** Primojel R = Carboxy méthyl amidon peu substitué
Paul Doittau 14 rue Emile Zola - 91102 Corbeil Essonnes

Thioclomarol	4 mg x 7500	30 g
Avicel PH 102	62,5	468,75
Lactose Ucalma *	173	1297,5
Levilite **	0,5	3,75
Sterotex *** tamisé à 200 µ	5	37,5
Amidon de blé	5	37,5
	250 mg	1875 g

Les excipients sont démottés au tamis d'ouverture de maille 500 µ sauf le stérotex^{R} qui est tamisé à 200 µ.

2.3.4 - Avec l'Amidon STA-Rx 1500

Deux mille comprimés ont été réalisés avec succès conformément à la formule n° 60, le thioclomarol étant forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ.

Une fabrication de 7500 comprimés est donc faite avec cette formule.

Thioclomarol	4 mg x 7500	30 g
Amidon STA-Rx 1500	162,25	1216,875
Saccharose cassé à 315 µ	80	600
Stéarate de magnésium	1,25	9,375
Aerosil 200 ****	2,5	18,75
	250 mg	1875 g

Le saccharose est soumis au granulateur oscillant ERWEKA muni d'une grille d'ouverture de maille 315 µ.

Tous les excipients sont ensuite démottés au tamis d'ouverture de maille 500 .

---

* Lactose Ucalma ^{R}
Lactose cristallin possédant une granulométrie particulière
Lacto Serum France S.A. Balleycourt - 55102 Verdun.

** Levilite ^{R} : Silice hydratée ultrafine amorphe
Rhone Progil 25 quai Paul Doumer 92408 Courbevoie

*** Stérotex ^{R}
Huile de semence de cottonnier hydrogénée
Expandia 13 av. de l'Opéra - 75001 Paris

**** Aorosil 200 ^{R} : silice colloïdale
Degussa France 17 rue Royale - 69001 Lyon.

2.3.5 - Formule des comprimés de référence fabriqués après granulation par voie humide

Des comprimés sont fabriqués après granulation par voie humide selon la formule adoptée par le laboratoire Oberval. Nous nous servirons de ces comprimés comme référence car ils ont fait la preuve de leur activité lors d'essais cliniques.

La formule est la suivante :

Thioclomarol	4 mg
Lactose	188
Amidon de blé	40
Gélatine C E 15 *	5
Acide alginique	10
Fécule	2,5
Stéarate de magnésium	0,5
	250 mg

Suivant de nombreux auteurs par exemple STAMM (55) la meilleure méthode d'incorporation du principe actif est sa dissolution dans le liquide de granulation. Cependant dans notre cas le principe actif ne peut être incorporé dans le liquide de granulation car sa solubilité dans l'eau est beaucoup trop faible (≃ 70 mg par litre à 20°C et à un pH = 7,5).

La répartition du thioclomarol sur le granulé au moyen d'une solution organique et en opérant par séchages successifs nous a paru difficilement réalisable. Les meilleures solvants du thioclomarol (100 ml ne dissolvent pas 1 g) sont : éthanol, isopropanol, dichlorométhane, acétone, éther, chloroforme. A noter que la plupart créent de réels dangers d'incendie ou d'explosion. De plus cette méthode serait onéreuse et une partie du principe actif pourrait rester sur les parois de l'appareil utilisé (turbine par exemple).

Devant ces difficultés nous avons choisi de mélanger le thioclomarol à sec avec le lactose et l'amidon de blé. Le mélange est effectué pendant 5 minutes au mélangeur Lödige, le lactose et l'amidon de blé ayant été passés au tamis d'ouverture de maille 280 µ. Puis la granulation est réalisée dans le mélangeur lui-même au moyen d'une solution aqueuse de gélatine.

---

* Gélatine ayant une force en gelée de 150 à 155 blooms
Rousselot Kuhlman
8, rue Ch. Colomb Paris 8ème

Le granulé obtenu est séché 3 heures dans une étuve thermostatée à 40°C. Ensuite la phase externe (acide alginique, fécule, stéarate de magnésium) est mélangée.

Deux fabrications sont réalisées :

- Une fabrication de 50 000 comprimés.

Le principe actif est passé au tamis d'ouverture de maille 280 µ. Le mélange est obtenu dans un mélangeur Lödige permettant de traiter une plus grande quantité de poudre. A noter que ce modèle utilisé n'est pas muni de plaques d'affinage mais d'un système de démottage.

- Une fabrication de 10 000 comprimés

Afin de pouvoir comparer ces comprimés avec ceux fabriqués par compression directe dans de meilleures conditions, le thioclomarol est forcé au tamis de vide de maille 125 µ.

Le matériel employé est strictement le même que celui utilisé pour les fabrications par compression directe.

2.3.6 - Avec le Celutab 20 II

La formule suivante avait été retenue lors des essais préliminaires :

Thioclomarol	4 mg	x 7500	30 g
Celutab 20 II	232,25		1741,875
Stéarate de magnésium	1,25		9,375
Amidon de blé	12,5		93,75
	250 mg		1875 g

En fait avec cette formule nous n'avons pas pu obtenir de mélange industriellement satisfaisant.

Plusieurs modifications ont successivement été opérées sans succès :

- variation de la granulométrie du Celutab
- addition de 1 à 2 % d'aérosil 200

Constatations

Lorsque nous plaçons le mélange dans un récipient à fond plat, de faible hauteur, que nous inclinons, nous avons observé que des particules s'écoulent en creusant des lits dont le fond et les bords sont très blancs. Cette constatation semble prouver que l'amidon de blé ne reste pas accroché aux grains de Celutab 20 II qui s'écoulent en priorité. Dans ces conditions un "démélange" est à craindre. Cette hypothèse est confirmée par la fabrication des comprimés avec la formule de départ.

Après mélange au Lödige pendant 15 minutes nous avons obtenu les écarts de titre suivant en principe actif sur la poudre :

- 1,8 % ; - 3,1 % - + 4 % ; + 6,3 %

L'écart de dosage est beaucoup plus important dans les comprimés fabriqués (voir figure n° 9 page suivante).

D'autre part, la fluctuation du dosage en thioclomarol dans les comprimés tout au long de la fabrication est caractéristique d'un démélange (fig. 9).

Il semble que la proportion de particules fines soit trop importante (stéarate de magnésium, thioclomarol et surtout amidon de blé). Il est d'autre part difficile d'utiliser un lubrifiant ou un agent d'écoulement constitué de particules plus grosses sans diminuer son action spécifique de régulateur d'écoulement ou de lubrifiant.

Devant ces difficultés nous avons renoncé à utiliser cet excipient.

2.3.7 - Analyse granulométrique des excipients utilisés en grande quantité dans les formules et du principe actif.

2.3.7.1 - Analyse granulométrique des excipients utilisés en grande quantité dans les formules

Celle ci est réalisée sur des tamis vibrants RETSCH* dont la fréquence de vibration et le temps de tamisage sont fixés respectivement à 60 vibrations/seconde et 15 minutes.

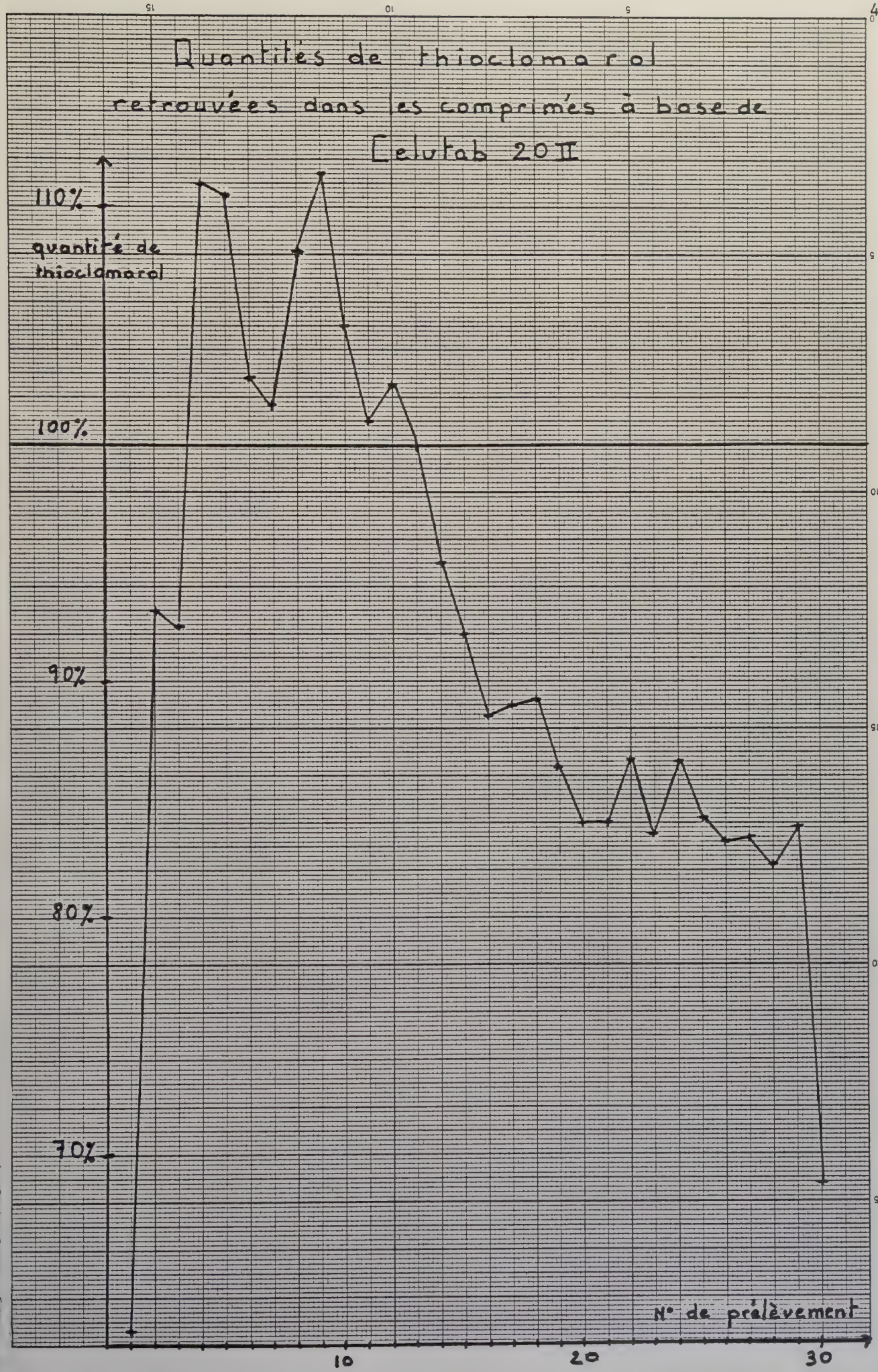
L'estimation n'est que très grossière car le dispositif permet seulement l'empilement de six tamis ce qui implique des écarts assez grands entre les ouvertures de maille. Les mesures peuvent d'autre part être faussées par l'agrégation des particules entre elles ou par l'adsorption de ces particules sur le métal des tamis, lorsque des charges électrostatiques apparaissent sous l'effet des vibrations.

Pour ces raisons nous ne présenterons pas les résultats sous forme d'histogramme mais seulement sous forme de schéma mettant en évidence le pourcentage pondéral de poudre refusée par les différents tamis. Les résultats sont la moyenne de deux essais pratiqués chacun sur 50 g d'excipient.

- Résultats pondéraux

---

* F. Kurt RETSCH Dusseldorf Kölner Landstr.


Quantités de thioclomarol
retrouvées dans les comprimés à base de
Celutab 20 II
110%
quantité de thioclomarol
100%
90%
80%
70%
N° de prélèvement
10
20
30

250 µ	13,02 % ; 13,02 % soit 13,02 %	
200 µ	24,08 % ; 24,34 % soit 24,21 %	
177 µ	8,74 % ; 7,52 % soit 8,13 %	
149 µ	16,90 % ; 13,34 % soit 15,12 %	
125 µ	16,34 % ; 6,48 % soit 11,41 %	
90 µ	16 % ; 19,28 % soit 17,64 %	
Fond	4,52 % ; 15,84 % soit 10,18 %	

Lactose atomisé

250 µ	1,26 % ; 1,60 % soit 1,48 %	
200 µ	8,14 % ; 8 % soit 8,07 %	
177 µ	8,30 % ; 10,2 % soit 9,16 %	
149 µ	15,18 % ; 15,54 % soit 15,36 %	
125 µ	11,30 % ; 16,22 % soit 13,76 %	
90 µ	33,42 % ; 26,24 % soit 29,83 %	
Fond	21,68 % ; 21,84 % soit 21,76 %	

Encompress Spécial

590 µ	1,36 % ; 1,68 % soit 1,52 %	
420 µ	14 % ; 15,20 % soit 14,86 %	
300 µ	22,2 % ; 29,62 % soit 25,91 %	
250 µ	21,52 % ; 16,22 soit 18,87 %	
200 µ	20,28 % ; 20,28 % soit 20,28 %	
149 µ	13,22 % ; 10,68 % soit 11,95 %	
Fond	7,02 % ; 4,48 % soit 5,75 %	

Célutab 20 II

250 µ	3,08 % ; 2,54 % soit 2,81 %	
200 µ	16,90 % ; 15,56 % soit 16,27 %	
177 µ	7,44 % ; 7,70 % soit 7,57 %	
149 µ	13,98 % ; 11,54 % soit 12,76 %	
125 µ	4,70 % ; 10,42 % soit 7,56 %	
90 µ	12,56 % ; 8,96 % soit 10,76 %	
Fond	40,82 % ; 42,34 % soit 41,58 %	

Avicel PH 102

250 µ	1,06 % ; 1,24 % soit 1,14 %
200 µ	2 % ; 2,16 % soit 2,08 %
177 µ	1,06 % ; 1,2 % soit 1,13 %
149 µ	1,58 % ; 1,98 % soit 1,78 %
125 µ	1,86 % ; 2,40 % soit 2,13 %
90 µ	65,6 % ; 62,88 % soit 64,2 %
Fond	25,56 % ; 27,78 % soit 26,67 %

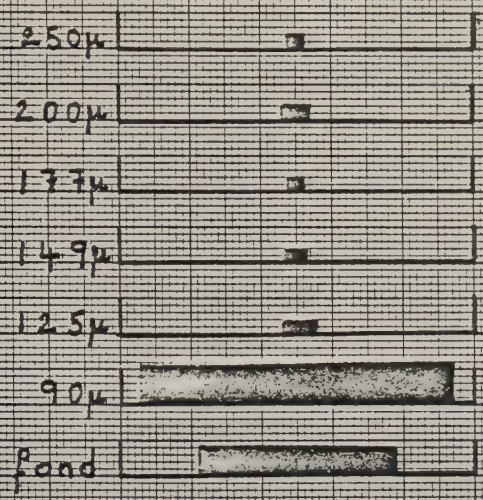
Amidon STA-Rx 1500

250 µ	0,06 % ; 0,08 % soit 0,07 %
200 µ	11,7 % ; 16,1 % soit 13,9 %
177 µ	21,32 % ; 14,22 % soit 17,77 %
149 µ	23,12 % ; 28,3 % soit 25,71 %
125 µ	8,48 % ; 6,86 % soit 7,67 %
90 µ	21,38 % ; 20,28 % soit 20,83 %
Fond	13,9 % ; 13,68 % soit 13,79 %

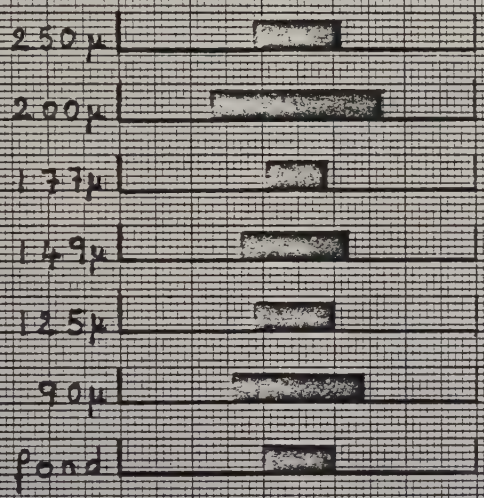
Lactose Ucalma

250 µ	32,76 % ; 26,82 % soit 29,79 %
200 µ	19,48 % ; 22,18 % soit 20,83 %
177 µ	14,74 % ; 21,4 % soit 18,04 %
149 µ	12,48 % ; 16,12 % soit 14,30 %
125 µ	7,70 % ; 9,08 % soit 8,39 %
90 µ	11,32 % ; 3,5 % soit 7,41 %
Fond	0,94 % ; 0,54 % soit 0,74 %

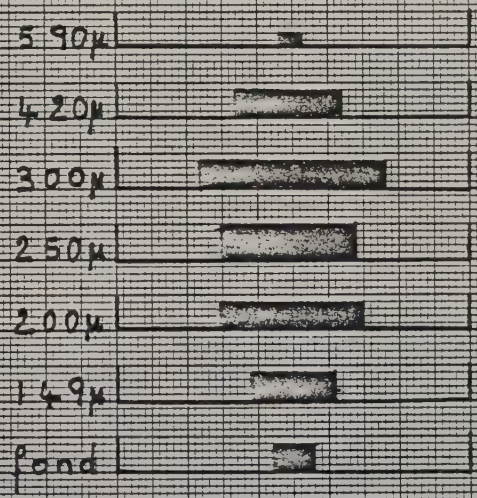
Saccharose forcé au tamis d'ouverture de maille 315 µ



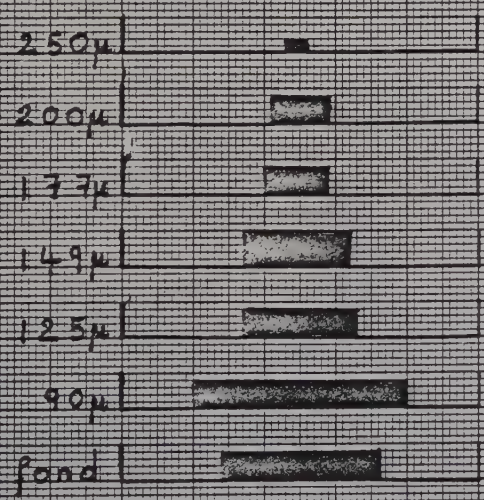
Amidon STA-Rx 1500



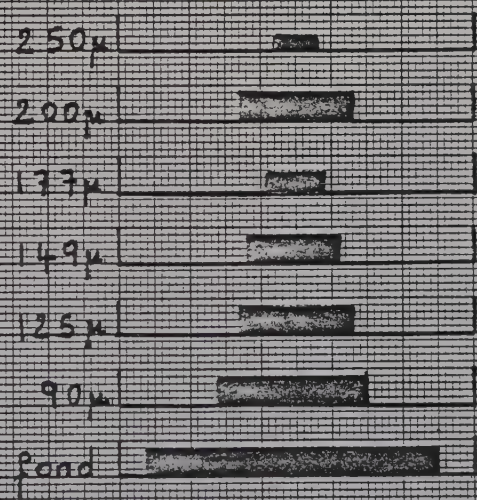
Lactose atomisé



Celutab 20 II

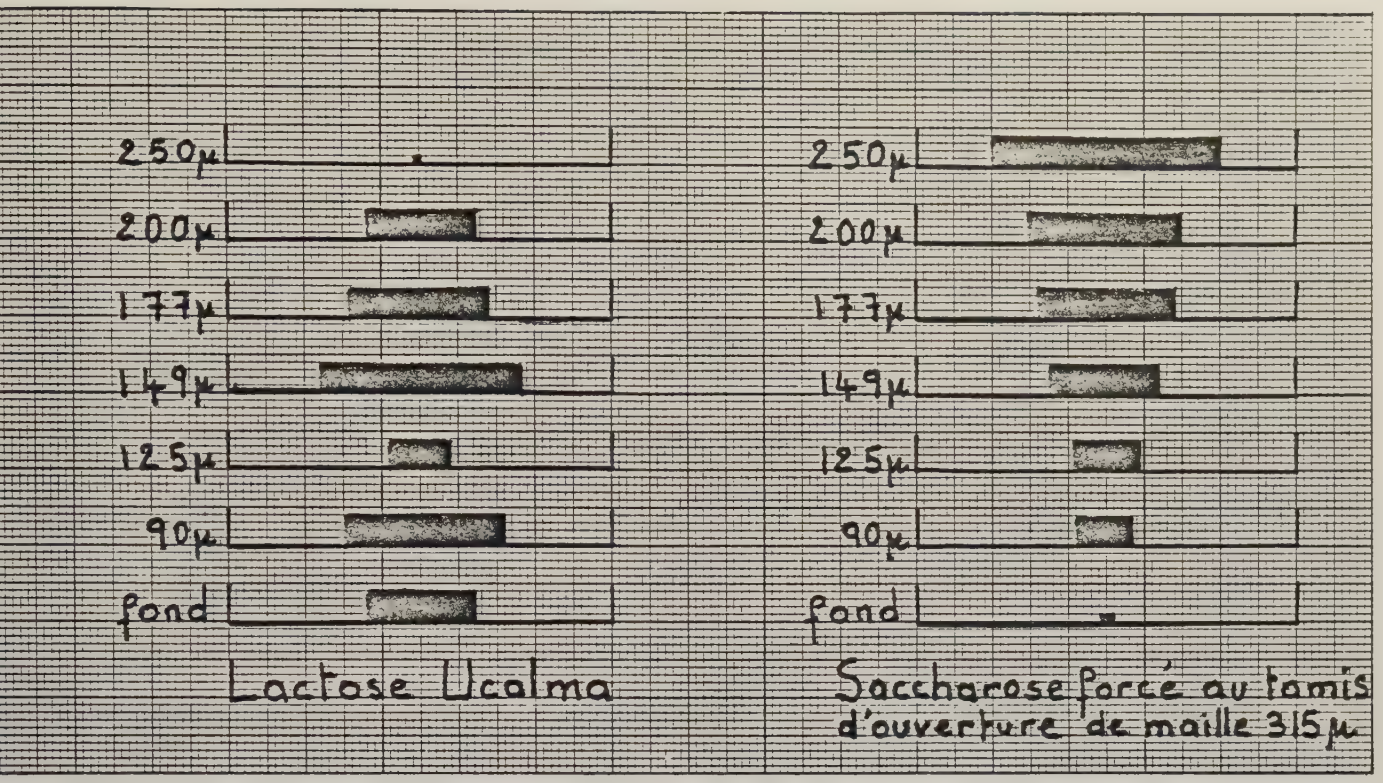


Encompress spécial



Avicel PH 102

LES PAPIERS CANSON France



- Observations

Les résultats laissent apparaître une grande différence granulométrique entre ces excipients tant du point de vue de la grosseur des particules que du point de vue de leur répartition.

Le Celutab 20 II s'individualise comme l'excipient le plus grossier. Il possède très peu de particules fines et sa répartition granulométrique est assez uniformément étalée entre 149 et 590 µ.

Le lactose atomisé possède aussi une répartition granulométrique très étalée mais il est constitué de particules beaucoup plus fines. Toutefois le pourcentage de particules de diamètre inférieur à 90 µ est faible.

L'Amidon STA-Rx 1500 est une poudre fine dont la plupart des particules constitutives ont une taille comprise entre 90 et 125 µ.

Bien que l'Avicel PH 102 se présente sous la forme d'un granulé, il renferme la plus forte proportion de particules fines.

La granulométrie du lactose Ucalma se rapproche de celle de l'Encompress spécial. Le saccharose forcé au tamis d'ouverture de maille 315 µ possède peu de particules fines (environ 8 % en dessous de 125 µ) et plus de la moitié de celles-ci ont une taille comprise entre 200 et 315 µ. Cela confirme bien que l'écoulement de l'Amidon STA-Rx 1500 est rétabli par une augmentation de la granulométrie moyenne du mélange.

2.3.7.2 - Analyse granulométrique du thioclomarol forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ.

Nous avons eu la possibilité de la faire pratiquer à l'aide d'un Coulter Counter modèle T.A.*

Les résultats obtenus figurent dans le tableau et le graphique suivants :

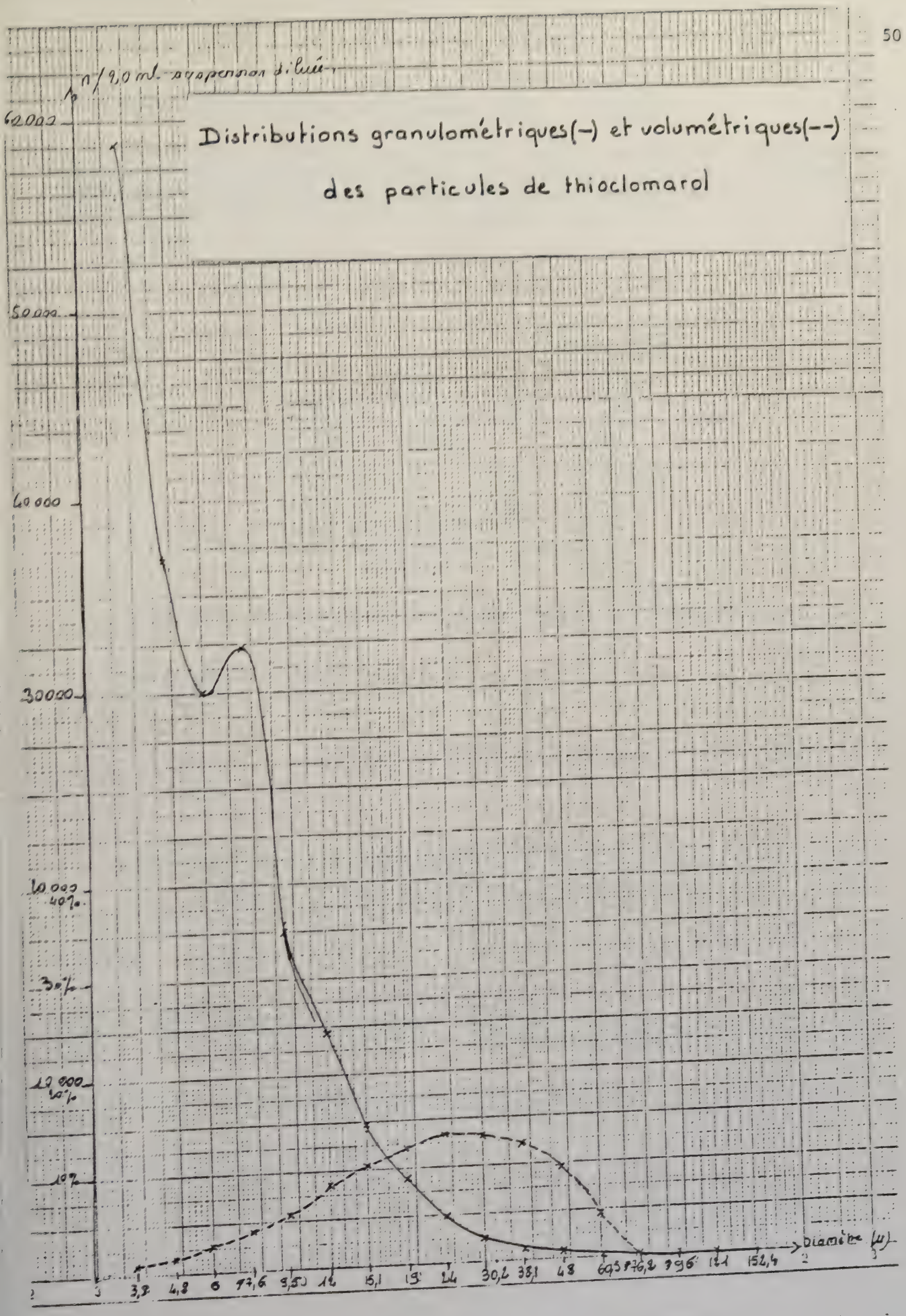
n° des cannaux	*Diamètre des particules comptées (µ)*	*Nombre de particules*	*Pourcentage volumétrique*
1	3,8 - 4,8	58 758	0,9
2	4,8 - 6	36 867	1,6
3	6 - 7,6	30 009	2,7
4	7,6 - 9,5	32 266	4
5	9,5 - 12	17 532	5,6
6	12 - 15,1	12 136	8,5
7	15,1 - 19	7 327	10,3
8	19 - 24	4 412	12
9	24 - 30,2	2 426	13,3
10	30,2 - 38,1	1 159	13
11	38,1 - 48	549	12,1
12	48 - 60,5	217	9,4
13	60,5 - 76,2	57	4,4
14	76,2 - 96	1	0
15	96 - 121	0	0
16	121 - 152,4	0	0

total : 193 720

Le principe actif comporte une majorité de particules de taille bien inférieure à l'ouverture de maille du tamis à travers lequel il a été forcé (125 µ).

---

* Coulter Counter modèle TA
Coultronic S.A. 14, rue E. Legendre . Margency
95580 ANDILLY



Distributions granulométriques(—) et volumétriques(--)

des particules de thioclomarol

2.3.8 - Teneur en eau des mélanges avant compression

Afin de mieux préciser les conditions dans lesquelles sont comprimés les différents mélanges nous avons mesuré leur humidité. Celle-ci est exprimée par la perte de poids en % d'un échantillon dont le poids voisin de 1 g, est placé pendant 4 heures dans une étuve thermostatée à 100°C.

Les résultats figurent dans le tableau ci-dessous :

Mélanges à base de :	*Perte de poids exprimée en %*
Lactose atomisé	0,36
Encompress spécial	1,85
Avicel PH 102	2,10
Amidon STA-Rx 1500	9,40

Les mélanges obtenus après granulation humide sont comprimés avec une humidité égale à 1,3 %.

Nous constatons que le mélange à base d'Amidon STA-Rx 1500 contient une forte proportion d'humidité.

3 - CONTROLE DES COMPRIMES

Dans notre travail les contrôles effectués ont pour but de vérifier la validité des formules établies, ils ont été les suivants :

- Contrôle des caractères physiques des comprimés : poids, dureté, temps de désagrégation.
- Dosage du principe actif.
- Etude de la libération du principe actif.
- Etude de la stabilité du principe actif au cours de la conservation des comprimés.

3.1 - Contrôle des caractères physiques des comprimés

Les propriétés des comprimés dépendent étroitement de leurs caractères physiques. La preuve en est apportée par les pharmacopées qui préconisent le plus souvent des contrôles de poids et de temps de désagrégation.

3.1.1 - Contrôle de poids

Deux séries de pesées sont effectuées :

- En un premier temps, des prélèvements de 10 comprimés sont réalisés à intervalles de temps réguliers (environ 1 minute) tout au long de la fabrication. Cette première série de mesures renseigne sur l'écoulement du mélange à partir de la trémie d'alimentation.
- Ensuite, la fabrication terminée, la répartition des poids est précisée en pesant individuellement une centaine de comprimés choisis "au hasard". Un histogramme représente le nombre de comprimés par classe de poids.

Les résultats obtenus figurent dans les fiches et histogrammes des pages suivantes.

On doit noter que, sur ce point du contrôle des poids, toutes nos fabrications satisfont aux normes imposées par la Pharmacopée Française VIII édition 1965*.

Toutefois les comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500 montrent une répartition assez étalée.

---

* Pharmacopée en vigueur lors de la réalisation de ce travail.

- *FORMULE A BASE DE LACTOSE ATOMISE* -

0 prélèvements en cours de fabrication

2,511 g	2,507	2,498	2,504	2,505
2,509	2,508	2,501	2,503	2,506
2,518	2,505	2,503	2,501	
2,503	2,498	2,498	2,506	
2,500	2,501	2,500	2,496	
2,505	2,504	2,503	2,503	
2,511	2,506	2,501	2,506	
2,508	2,503	2,500	2,502	
2,506	2,502	2,504	2,501	
2,501	2,503	2,504	2,499	

0 prélèvements après fabrication

250 mg	251	248	249	246	249	248	249	252	250
249	248	250	250	249	250	250	254	251	248
251	251	249	248	252	250	250	251	252	250
251	249	248	251	248	253	251	248	249	249
252	250	248	249	249	250	250	251	252	249
250	251	253	251	252	249	247	249	253	251
250	250	251	249	250	251	249	248	249	250
251	249	245	251	250	250	251	250	250	249
247	250	249	249	252	253	251	249	251	250
249	247	250	248	248	250	249	251	250	251

La répartition des comprimés en fonction du poids est la suivante :

Poids (mg)	*Nombre de comprimés*
245	*1*
246	*1*
247	*3*
248	*13*
249	*23*
250	*26*
251	*21*
252	*7*
253	*4*
254	*1*

fiche 1

- FORMULE A BASE D'ENCOMPRESS -

0 prélèvements en cours de fabrication

2,509 g	2,505	2,504	2,489	2,498
2,501	2,503	2,495	2,512	2,500
2,498	2,498	2,503	2,506	2,488
2,492	2,496	2,494	2,501	2,503
2,500	2,495	2,512	2,497	2,500
2,497	2,499	2,506	2,495	2,510
2,501	2,495	2,505	2,492	2,485
2,503	2,493	2,499	2,509	
2,497	2,502	2,509	2,498	
2,504	2,501	2,510	2,491	

0 prélèvements après fabrication

250 mg	247	247	250	252	250	248	250	247	248
246	252	250	248	252	249	247	248	246	249
253	250	248	248	251	253	250	246	251	250
249	250	248	247	252	251	247	245	249	251
252	250	254	250	247	252	251	253	250	250
251	247	248	250	252	250	249	249	248	250
251	247	251	251	248	252	243	248	252	251
248	249	249	252	249	250	250	247	247	248
251	248	250	246	248	249	251	249	250	252
251	248	253	247	248	248	249	251	253	254

La répartition des comprimés en fonction du poids est la suivante :

Poids (mg)	*Nombre de comprimés*
243	1
245	1
246	4
247	12
248	18
249	12
250	20
251	13
252	12
253	5
254	2

fiche 2

- *FORMULE A BASE D'AVICEL PH 102* -

0 prélèvements en cours de fabrication

2,512 g	2,498	2,507	2,508
2,499	2,497	2,501	2,515
2,492	2,482	2,503	2,512
2,495	2,494	2,500	2,502
2,498	2,492	2,504	2,492
2,503	2,500	2,503	2,504
2,492	2,501	2,496	2,496
2,494	2,499	2,511	2,502
2,499	2,501	2,500	2,503
2,508	2,490	2,501	

0 prélèvements après fabrication

250 mg	252	249	250	250	253	250	249	250	247
249	251	250	252	249	248	250	250	247	249
250	250	250	249	248	249	250	251	249	250
250	252	249	248	252	250	252	250	249	249
250	250	247	248	250	249	249	250	250	250
250	251	251	248	248	247	250	251	248	248
248	248	248	251	248	251	251	250	250	249
249	249	248	251	249	249	250	250	249	249
249	249	250	249	249	248	250	250	250	248
249	250	250	249	248	248	251	249	249	250

La répartition des comprimés en fonction du poids est la suivante :

Poids (mg)	*Nombre de comprimés*
247	4
248	17
249	28
250	35
251	10
252	5
253	1

fiche 3

- *FORMULE A BASE D'AMIDON STA-RX 1500* -

O prélèvements en cours de fabrication

2,498 g	2,479	2,517	2,442	2,519
2,482	2,519	2,479	2,561	2,498
2,485	2,524	2,483	2,460	2,543
2,461	2,443	2,539	2,483	2,505
2,464	2,504	2,477	2,494	2,507
2,509	2,483	2,536	2,498	2,523
2,500	2,501	2,494	2,499	2,512
2,548	2,492	2,513	2,503	2,504
2,498	2,511	2,496	2,505	2,493
2,518	2,498	2,504	2,572	2,479
2,521	2,548	2,517	2,457	2,472
2,522	2,499	2,509	2,499	2,479
2,516	2,520	2,485	2,508	
2,538	2,517	2,521	2,523	
2,514	2,520	2,503	2,501	

Remarque : La surface du mélange ne reste pas horizontale dans la trémie de la machine à comprimer mais elle s'incurve. D'autre part, le poids des comprimés varie énormément avec la hauteur de poudre dans le distributeur.

O prélèvements après fabrication

La répartition des poids n'étant pas très bonne, 200 comprimés sont pesés.

245 mg	249	249	243	246	244	247	250	249	246
252	246	251	252	249	250	249	258	252	247
246	245	249	247	254	250	251	254	251	247
247	248	246	243	257	256	257	251	253	254
248	249	250	249	249	251	246	251	246	245
247	248	247	250	250	246	249	247	247	250
249	249	252	256	248	247	251	242	248	248
243	248	251	250	252	249	256	253	253	257
249	250	248	242	250	248	247	249	254	254
250	246	249	251	246	252	243	244	250	247

fiche 4

244	251	247	248	250	251	251	250	246	244
247	246	249	252	244	250	251	243	248	245
252	245	247	249	249	249	250	256	249	250
250	244	251	251	250	249	246	248	253	254
246	250	243	245	246	246	252	247	256	250
242	251	251	247	254	251	253	252	259	257
257	246	251	250	251	250	253	251	258	247
245	245	248	251	251	244	249	251	255	256
250	245	244	250	247	249	248	250	251	250
248	248	246	249	252	253	251	247	252	255

La répartition des comprimés en fonction du poids est la suivante :

Poids (mg)	*Nombre de comprimés*
242	3
243	6
244	8
245	9
246	18
247	20
248	16
249	25
250	27
251	26
252	12
253	7
254	7
255	2
256	6
257	5
258	2
259	1

fiche 5

FABRICATION UTILISANT LA GRANULATION HUMIDE ET DU THIOCLOMAROL

FORCE AU TAMIS D'OUVERTURE DE MAILLE 280 µ.

O prélèvements en cours de fabrication

2,515 g	2,487	2,539	2,514	2,526
2,512	2,491	2,513	2,525	2,533
2,492	2,522	2,507	2,525	2,516
2,507	2,528	2,522	2,516	2,509
2,540	2,518	2,515	2,495	2,514
2,520	2,497	2,505	2,510	2,515
2,505	2,510	2,516	2,517	2,497
2,510	2,530	2,497	2,510	2,497
2,498	2,523	2,508	2,510	2,489
2,493	2,494	2,515	2,520	

Remarque : Pour cette fabrication pondéralement plus importante, les prélèvements sont réalisés environ toutes les dix minutes.

O prélèvements après fabrication

251 mg	250	247	250	249	250	247	253	252	248
252	246	250	250	247	251	255	252	252	249
248	245	250	252	250	246	252	251	251	250
247	247	251	251	250	253	248	253	249	252
256	252	254	247	253	248	250	251	248	252
250	251	246	252	250	250	254	250	250	250
245	246	251	249	248	250	252	250	251	248
250	252	250	252	249	250	250	251	250	250
250	251	251	247	251	252	247	252	251	248
251	252	249	250	249	249	250	246	249	252

La répartition des comprimés en fonction du poids est la suivante :

Poids (mg)	*Nombre de comprimés*
245	2
246	5
247	8
248	8
249	9
250	27
251	16
252	17
253	4
254	2
255	1
256	1

fiche 6

- FABRICATION UTILISANT LA GRANULATION HUMIDE ET DU THIOCLOMAROL FORCE AU TAMIS D'OUVERTURE DE MAILLE 125 µ. -

O prélèvements en cours de fabrication

2,512 g	2,483	2,483	2,515
2,543	2,509	2,506	2,506
2,531	2,510	2,512	2,503
2,515	2,525	2,502	2,495
2,520	2,538	2,508	2,493
2,521	2,548	2,511	2,500
2,507	2,517	2,505	
2,494	2,497	2,498	
2,475	2,509	2,501	

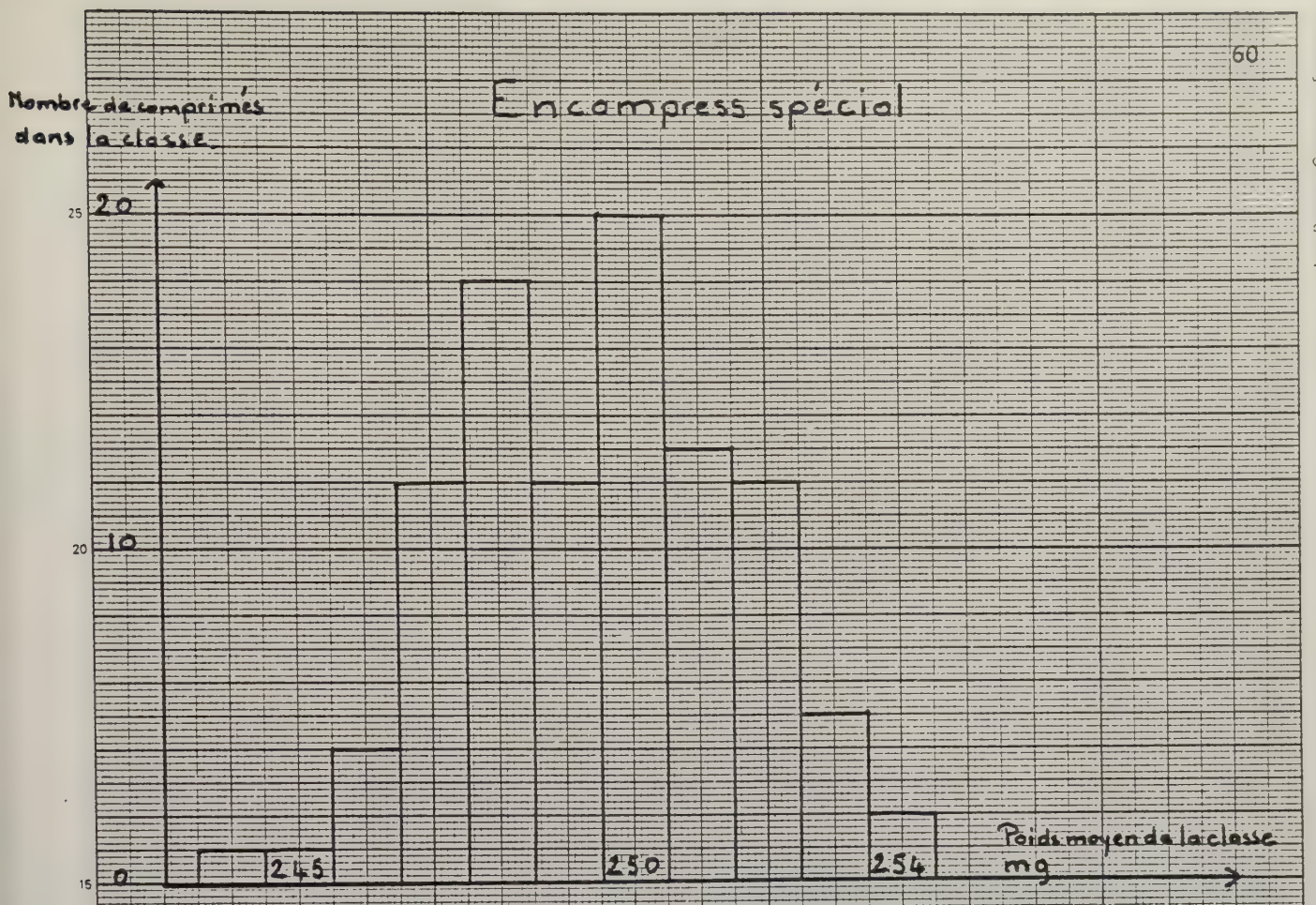
O prélèvements après fabrication

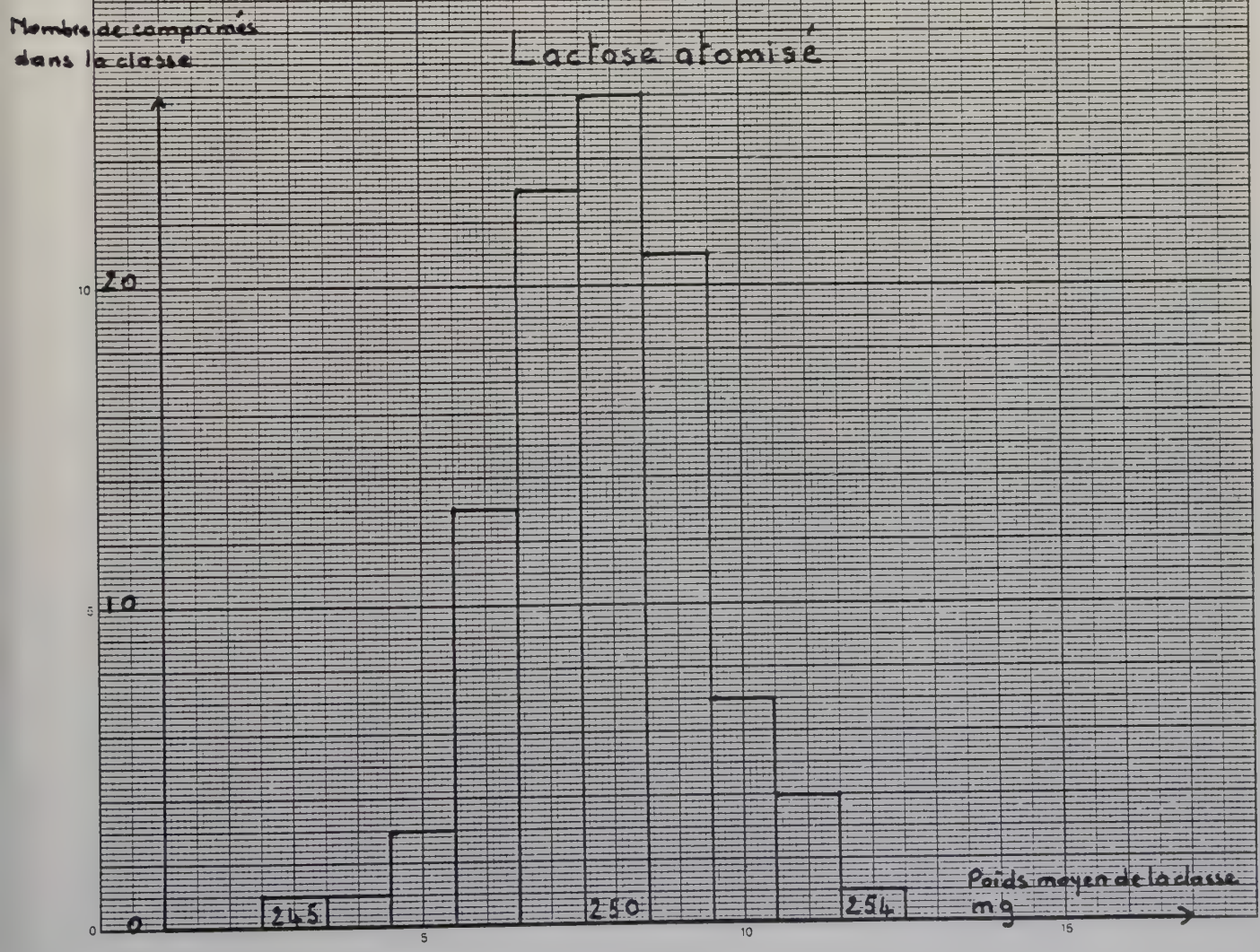
248 mg	251	253	252	249	252	255	251	248	250
253	258	255	258	250	250	250	252	252	251
249	250	247	251	250	249	250	250	246	250
253	248	248	252	253	252	246	251	249	249
250	256	259	251	253	252	248	252	248	249
254	252	251	250	259	251	248	254	251	249
250	252	255	251	249	253	249	251	248	254
252	251	239	250	254	252	251	250	253	255
250	242	253	246	249	253	248	250	258	253
253	253	252	259	254	251	252	251	250	247

La répartition des comprimés en fonction du poids est la suivante :

Poids (mg)	*Nombre de comprimés*
239	1
242	1
246	3
247	2
248	9
249	10
250	17
251	15
252	14
253	13
254	5
255	3
256	1
257	0
258	3
259	3

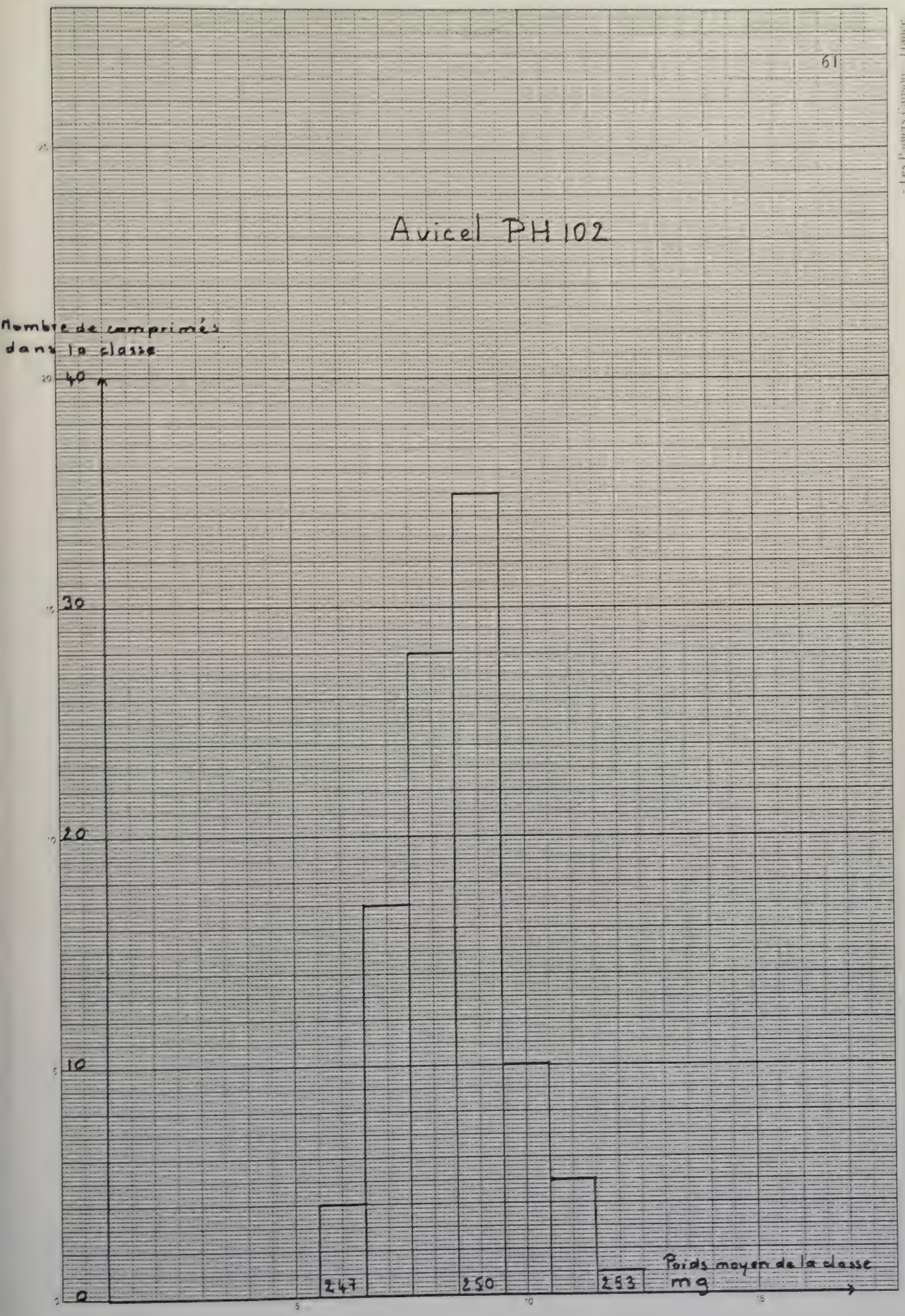
fiche 7



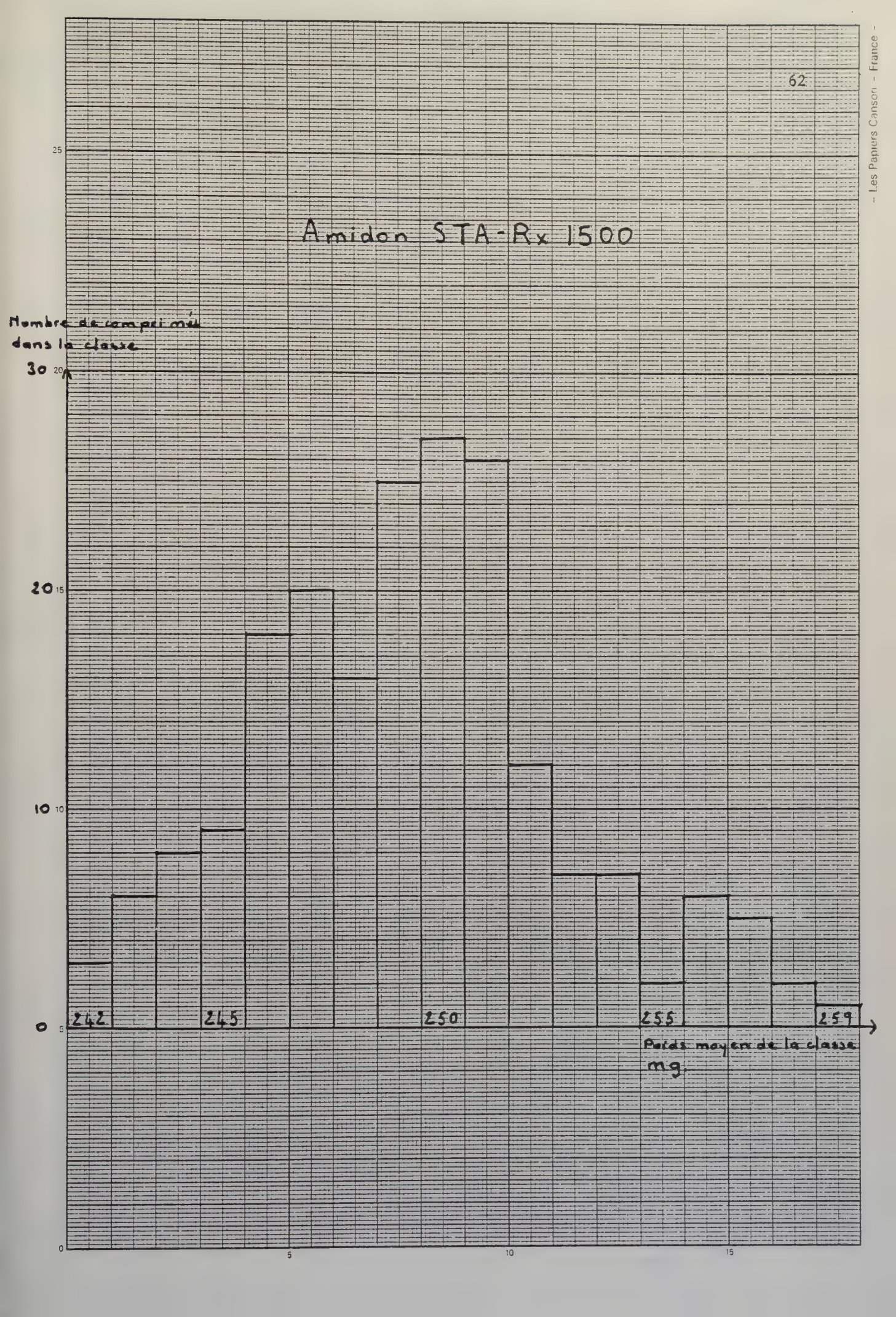


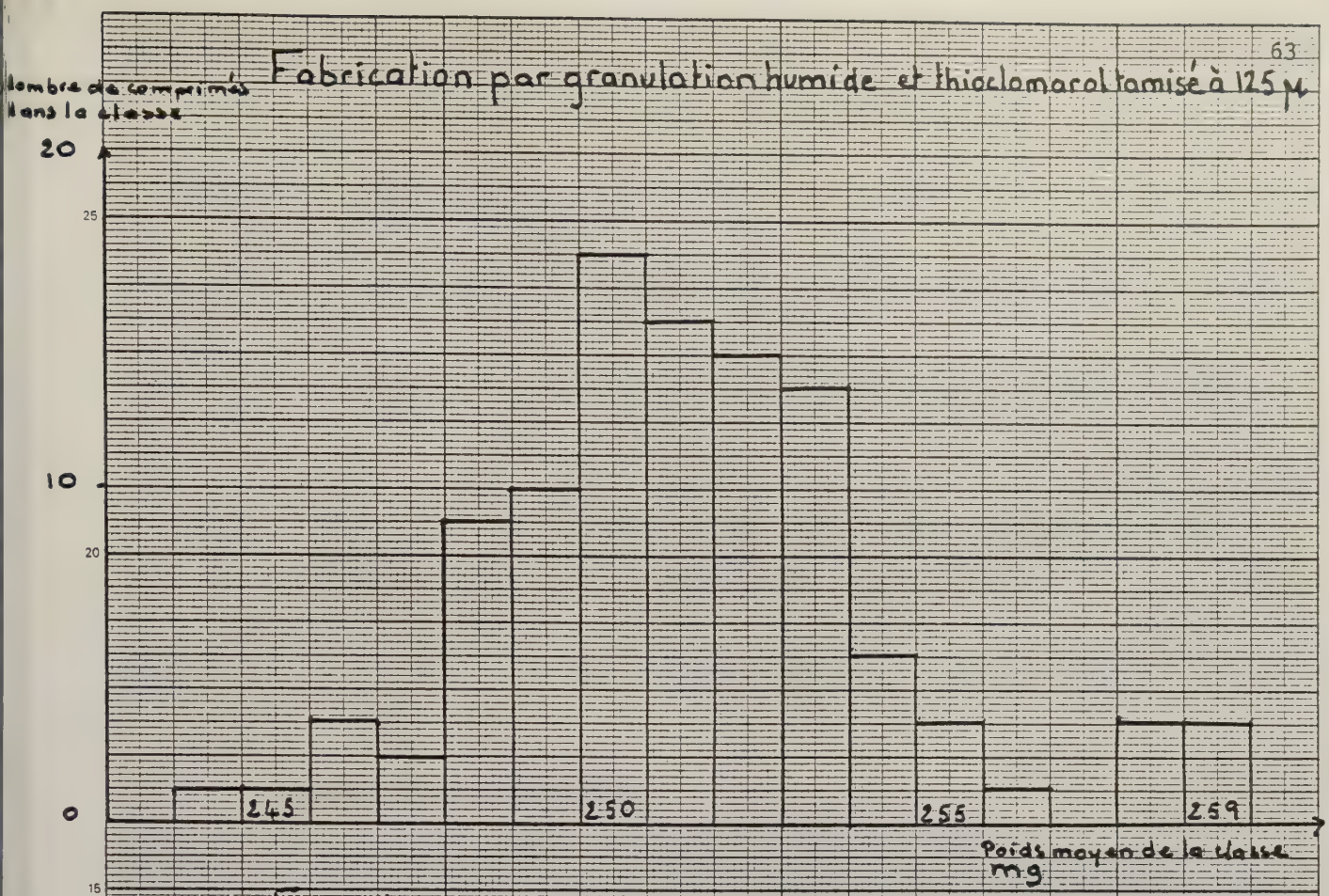
– Les Papiers Canson France

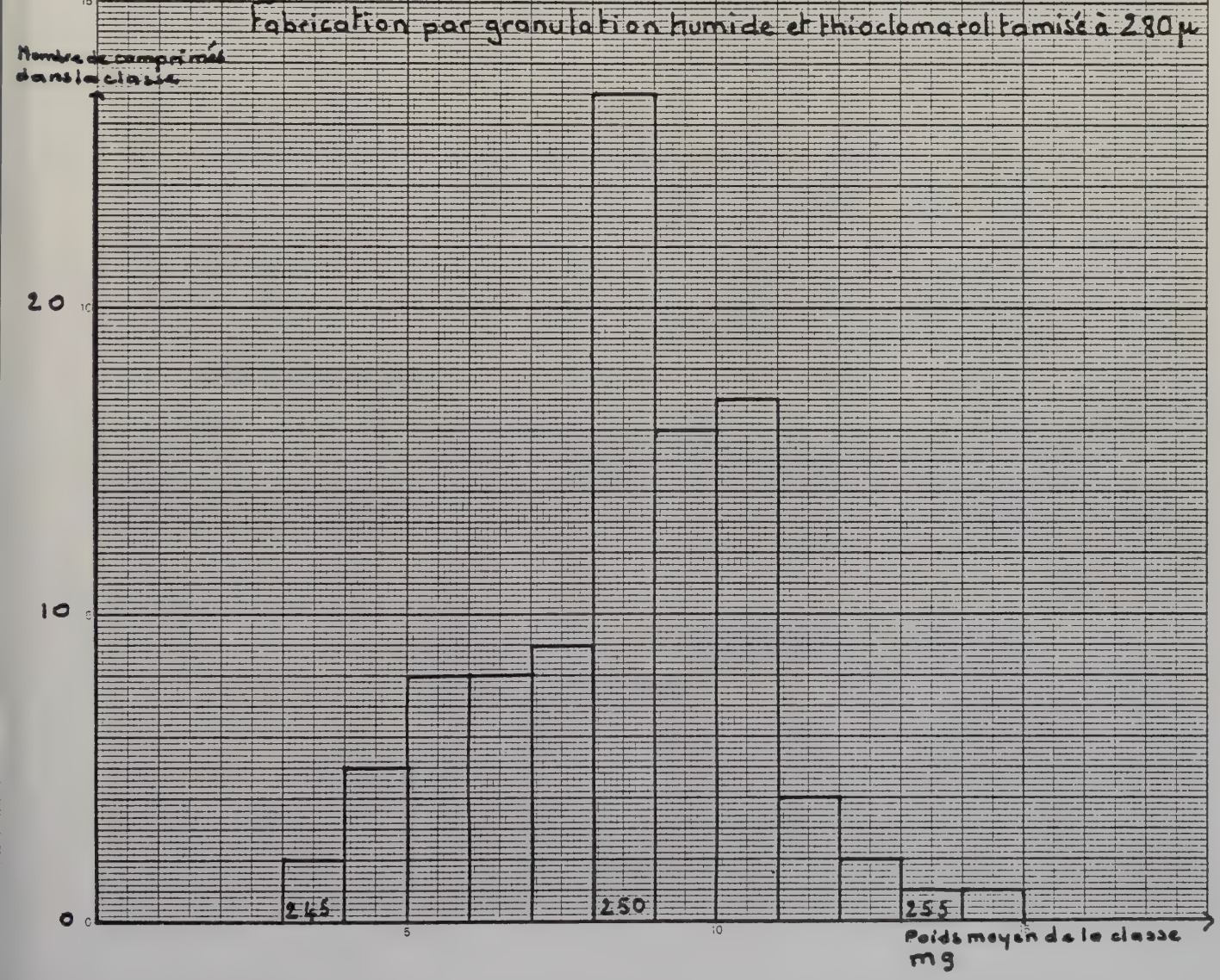
- Les Papiers Canson - France



– Les Papiers Canson – France –







– Les Papiers Canson – France –

3.1.2 - Dureté des comprimés

Cette caractéristique des comprimés est en général exprimée par 2 mesures : la résistance à l'écrasement et la friabilité.

- La résistance à l'écrasement de 10 comprimés prélevés au hasard dans chaque fabrication est mesurée sur l'appareil Schleuniger (précédemment décrit p. 19).

- L'étude de la friabilité est réalisée à l'aide d'un appareil ERWEKA pendant 5 minutes et sur 10 comprimés à la fois. Pour chaque fabrication deux essais sont réalisés. Les résultats expriment la perte de poids en %. Ils sont groupés sur le tableau de la page suivante.

La dureté des comprimés fabriqués est suffisante. Toutefois les comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500 et d'Encompress ont une friabilité un peu plus élevée.

3.1.3 - Temps de désagrégation

C'est le temps que mettent 5 comprimés placés sur le même tamis pour se désagréger totalement en présence d'eau purifiée. La désagrégation est étudiée conformément aux prescriptions de la Pharmacopée Française 8ème édition 1965*.

*Désignation des fabrications***	A	B	C	D	E	F
Temps de désagrégation (mn)	10	5	5	15	5	2

3.1.4 - Conclusions

- Pour toutes les fabrications, les poids moyens des comprimés testés restent conformes aux normes imposées par la pharmacopée Française VIIIème édition 1965. Cependant la répartition des poids des comprimés varie suivant les excipients utilisés.

---

* La désignation des fabrications est celle adoptée pour l'évaluation de la dureté des comprimés (page suivante).

Désignation des fabrications	A	B	C	D	E	F
Résistance à l'écrasement (kg) Valeurs expérimentales	9,6	8	6,8	6,4	6,6	4
	10	7,2	7,5	7,2	6,5	9,2
	9,6	6,8	7,4	6,8	6,6	8,8
	8,4	7,2	7,2	7	6,6	9
	9	7,6	7,2	7,2	7	9,8
	8,6	7,2	7,4	6,8	7,4	8,4
	9,6	7,6	7,4	6,2	7	9,8
	9,8	7	7,2	6,6	6,6	8,8
	9,4	7,6	7	7,3	7,3	9,2
	8,6	7	7,4	6,4	6,4	9
Moyenne	9,26kg	7,3kg	7,25kg	6,8kg	6,8kg	9 kg
Friabilité	0,19%	0,32%	0,12%	0,42%	0,10%	0,19%

A comprimés à base de lactose atomisé

B comprimés à base d'Encompress spécial

C comprimés à base d'Avicel PH 102

D comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500

E fabrication utilisant la granulation humide
(principe actif forcé au tamis de vide de maille 280 µ)

F fabrication utilisant la granulation humide
(principe actif forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ)

Les comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500 montrent la répartition la plus dispersée. Ceci confirme bien la fluctuation des poids en cours de fabrication (fiches 4 et 5). L'incorporation de saccharose n'a pas totalement éliminé le tassement du mélange dans la trémie car les poids varient avec la quantité de poudre présente dans la trémie.

Avec les comprimés à base d'Avicel PH 102, de lactose atomisé et d'Encompress Spécial nous avons obtenu une meilleure répartition des poids qu'avec ceux fabriqués après granulation humide. L'Avicel PH 102 fournit les meilleurs résultats. Sur ce point nous pouvons classer les performances des excipients de la manière suivante :

Avicel PH 102 > lactose atomisé > Encompress Spécial > granulation humide > Amidon STA-Rx 1500

Nous rappelons que le Celutab 20 II a été abandonné car nous n'avons pas obtenu de mélange homogène avec le principe actif.

- La dureté des comprimés ainsi que leur temps de désagrégation paraissent très acceptables, ce dernier étant bien au dessous du temps limite fixé par la Pharmacopée Française.

3.2 - Contrôle de la teneur en principe actif

3.2.1 - Généralités

Lorsque des comprimés contiennent une faible teneur en principe actif, le contrôle du poids est insuffisant pour conclure à l'homogénéité du dosage en principe actif. Le mélange placé dans la trémie peut être hétérogène. De plus même si le mélange est homogène, cette qualité peut s'altérer au cours de la fabrication. En effet, dans la trémie et jusqu'au distributeur, sous l'effet des vibrations; les particules les plus fines peuvent sédimenter dans les vides créés par les plus grosses. D'autre part les différences de masses volumiques et les charges électrostatiques peuvent aussi donner lieu à un "démélange" lors de l'écoulement. Il est donc nécessaire pour les comprimés contenant un faible pourcentage en principe actif de doser celui-ci dans les comprimés obtenus.

La Pharmacopée Française dans sa plus récente édition n'a pas prévu de normes générales relatives à la teneur des comprimés en principe actif.

Par contre l'U.S.P. XIX* fait effectuer des déterminations unitaires. Sur un prélèvement de 30 comprimés on dose individuellement le principe actif dans 10 d'entre eux.

---

* U.S.P. XIX p. XVI, 648, 671, 705.

. Si 9 résultats de dosage sont dans l'intervalle 85 - 115 % et le 10ème dans l'intervalle 75 - 125 % la fabrication est conforme.

. Si 2 résultats au plus sont en dehors des limites 85 - 115 %, les 20 autres comprimés sont analysés. Les résultats doivent tous être dans les limites 85 - 115 % pour conclure à la conformité du lot de fabrication.

L'examen de la littérature scientifique spécialisée nous a montré que peu de travaux ont été réalisés sur l'étude de la répartition du principe actif dans les comprimés fabriqués par compression directe.

. DELATTRE (41) a envisagé la compression directe pour la préparation des comprimés très faiblement dosés en principe actif (moins de 1 %). Il recommande le mélange d'excipients suivants :

Lactose microcristallin	78,8 %
Cellulose microcristalline	20 %
Silice colloïdale	0,2 %
Palmitostéarate de glycérol	1 %

. STAMM (55) a étudié la formulation de comprimés de digoxine (0,25 mg/comprimé). Il a constaté qu'une répartition conforme aux exigences de l'U.S.P. ne peut pas être obtenue par simple mélange des constituants. La pulvérisation d'une solution alcoolique du principe actif sur le mélange des excipients en rotation dans une turbine ne lui a pas donné de résultats bien meilleurs

3.2.2 - Mise au point d'une méthode de dosage du thioclomarol dans les comprimés

Il s'agit d'une méthode de dosage spectrophotométrique dans l'ultra-violet. Les problèmes à résoudre ont été les suivants :

3.2.2.1 - Choix du solvant d'extraction

Le thioclomarol est très peu soluble dans l'eau et peu soluble dans les solvants organiques courants sauf dans le diméthylformamide. L'utilisation de ce dernier solvant a été envisagé mais un inconvénient est apparu rapidement : l'instabilité du principe actif dans ce solvant qui se traduit par une baisse sensible de la densité optique au maximum d'absorption. Ces résultats nous ont conduit à essayer l'éthanol 95° et bien que ce solvant solubilise lentement le principe actif il nous a paru satisfaisant ; la densité optique des solutions éthanoliques de thioclomarol conservées à l'abri de la lumière ne diminuent pas sensiblement au cours du temps.

Densité optique	0,488	0,487	0,488	0,489	0,487
Temps	1 h	2 h	3 h	4 h	5 h

3.2.2.2 - La méthode de dosage

- Principe

Spectrophotométrie dans l'ultra-violet

- Technique

La densité optique des essais et des étalons est lue à 312 nm, la cuve de référence contenant de l'éthanol 95 + 10 % de tampon ammoniacal* (V/V)

. étalon

solution mère

80 mg de thioclomarol ... éthanol 95° q.s.p 100 ml

solution fille

2 mg de solution mère + 10 mg de tampon

ammoniacal ... éthanol 95° q.s.p. 100 ml

. Solution extractive

Chaque comprimé est broyé au mortier avec un peu d'éthanol 95 pour éviter les projections.

La poudre est transvasée par lavages successifs dans une fiole jaugée de 25 ml. A cet effet 20 ml d'éthanol 95 sont utilisés.

Ces fioles sont soumises à l'agitateur mécanique pendant 30 minutes en même temps que la solution mère étalon.

Le contenu des fioles jaugées est transvasé dans d'autres fioles jaugées de 50 ml surmontées d'un entonnoir contenant un filtre (PRAT-DUMAS n° 1). Ces fioles de départ ainsi que les filtres sont rincés plusieurs fois.

Pour obtenir les solutions mères le contenu des fioles est complété à 50 ml avec de l'éthanol 95°.

Les solutions filles sont préparées de la manière suivante :

5 ml de solution mère + 2,5 ml de tampon ammoniacal ... éthanol 95° q.s.p. 25 ml.

N.B. Toutes les solutions éthanoliques de thioclomarol sont gardées à l'abri de la lumière pour éviter la dégradation. Pour les comprimés à base d'Encompress les solutions mères extractives sont centrifugées 5 minutes à 4°C car la filtration n'aboutit pas à une solution limpide.

---

* Tampon ammoniacal en solution (PH = 10)
Pharmacopée Française IX ed. p. II 193

Ammoniaque concentrée	350 ml
Chlorure d'amonium	54 g
eau distillée q.s.p.	100 ml

3.2.2.3 - Validité de la méthode proposée

- Stabilité des solutions éthanoliques de thioclomarol conservées à l'obscurité

La stabilité des solutions mères et filles, étalons et extractives ont été étudiées pendant 4 heures.

. Pour les solutions filles, il suffit de mesurer la densité optique au cours du temps.

. La stabilité des solutions mères est étudiée en préparant extemporanément des solutions filles.

Nous n'avons pas constaté de variation significative des densités optiques durant cet intervalle de temps (4 heures).

- Relation densité optique - concentration

Afin de savoir si la loi de Beer-Lambert était vérifiée plusieurs solutions éthanoliques de principe actif ont été préparées. Les concentrations pour 100 ml de solvant étaient les suivantes :

1,92 mg ; 1,6 mg ; 1,28 mg ; 0,96 mg ; 0,64 mg ; 0,32 mg.

Le solvant dans tous les cas était constitué d'éthanol 95° contenant 10 % de tampon ammoniacal

La densité optique est bien proportionnelle à la concentration si l'on se place au maximum d'absorption 312 nm (spectre ci-dessous)

- Précision de la méthode

Pour déterminer la précision de la méthode 5 ml de solution mère étalon (4 mg de thioclomarol) ont été déposés sur 246 mg de poudre représentant le comprimé sans principe actif. Le mélange de poudre avait été réalisé selon la formule employée pour les fabrications utilisant la granulation par voie humide.

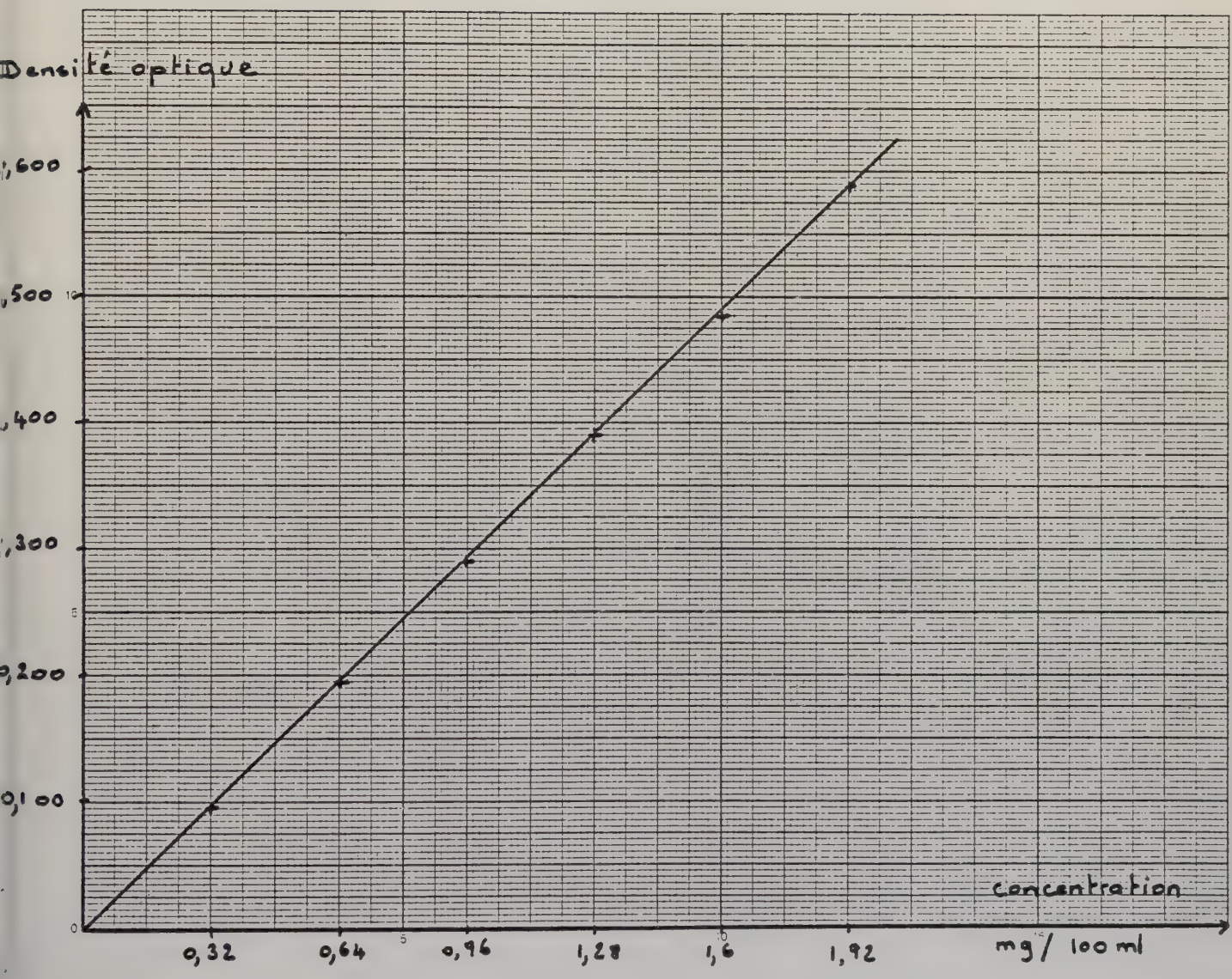
L'éthanol fut évaporé sous vide à 55°C.

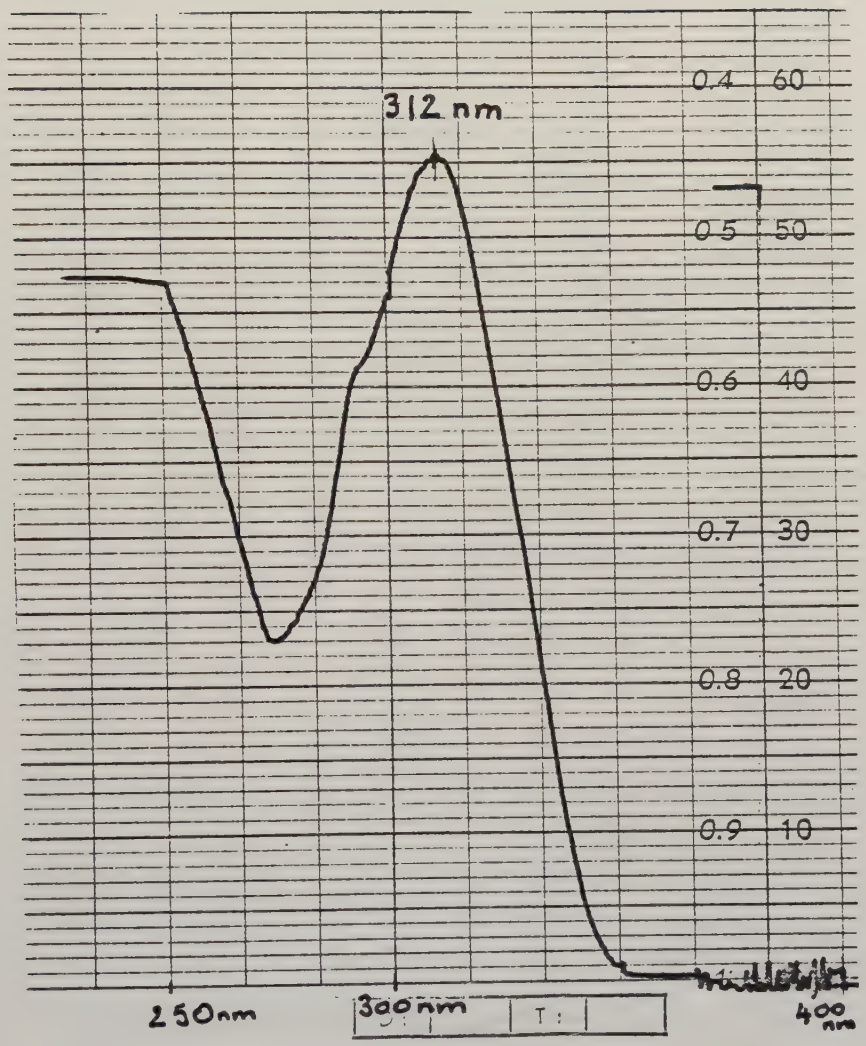
L'extraction et le dosage du principe actif se sont déroulés comme pour les comprimés

Les résultats figurent dans le tableau page 72.

Les densités optiques obtenues ont été les suivantes :

Concentration mg/100 ml	*Densité optique*
1,92	0,581
1,6	0,483
1,28	0,388
0,96	0,290
0,64	0,195
0,32	0,096




312 nm
0.4
60
0.5
50
0.6
40
0.7
30
0.8
20
0.9
10
250nm
300nm
400nm

n° Essai	*D.O. Etalon*	*D.O. Essai*	*Ecart à la valeur théorique en %*
1	0,4925	0,491	- 0,3
2	0,4925	0,489	- 0,7
3	0,4925	0,484	- 1,7
4	0,4925	0,488	- 0,9
5	0,491	0,482	- 1,8
6	0,491	0,484	- 1,4
7	0,4915	0,484	- 1,5
8	0,4915	0,485	- 1,3
9	0,4935	0,483	- 2,1
10	0,4935	0,493	- 0,1

Moyenne : - 1,18 %

Dispersions maximales : - 0,92 %
+ 1,08 %

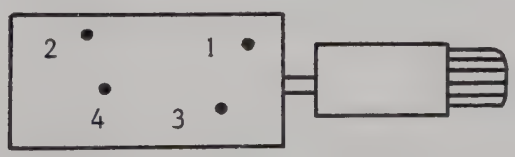
Ecart type : 0,660

Intervalle de confiance : (risque α = 0,05)
= 0,5 %

3.2.3 - Qualité des mélanges avant compression

L'homogénéité des mélanges comprimés directement est vérifié avant compression afin de déceler un démélange en cours de fabrication.

Quatre échantillons de 250 mg de mélange sont prélevés dans le mélangeur, en surface et à différents endroit selon le schéma :



Coupe horizontale du mélangeur Lödige

La quantité de thiclomarol présente dans chacun d'eux est appréciée par la méthode mise au point pour le dosage du principe actif dans les comprimés.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Comprimés à base de	*Ecart % par rapport à la valeur théorique (4 mg) prélèvements :*			
	1	2	3	4
Lactose atomisé	+ 1,02 %	- 1,23 %	- 1,44 %	+ 2,65 %
Encompress spécial	- 0,21 %	- 1,86 %	+ 0,21 %	- 0,41 %
Avicel PH 102	- 0,42 %	- 0,84 %	- 0,21 %	- 1,04 %
Amidon STA-Rx 1500	+ 0,82 %	- 1,03 %	+ 2,26 %	+ 0,62 %

Les mélanges sont donc satisfaisants avec les 4 excipients.

3.2.4 - Dosage du principe actif dans les comprimés

Les comprimés prélevés à intervalles de temps réguliers (2 minutes) tout au long des fabrications sont dosés selon la méthode mise au point.

Dans l'expression des résultats figurent :

- le poids du comprimé dans lequel le thioclomarol est dosé.
- la densité optique obtenue après extraction et dilution. (λ = 312 nm).
- la densité optique obtenue avec l'étalon (λ = 312 nm).
- la quantité de thioclomarol présente dans le comprimé d'après le chiffre de densité optique de l'étalonnage.
- l'écart % entre la quantité de thioclomarol présente dans le comprimé et la valeur théorique (4 mg).

soit $$\frac{\frac{4x\ D.O.\ Essai}{D.O.\ Etalon} \times 100}{4} - 100 = \frac{D.O.\ essai}{D.O.\ étalon} \times 100 - 100$$

- l'écart entre la quantité de thioclomarol présente dans 250 mg de ce comprimé et la valeur théorique.

  Cet écart est aussi exprimé en pourcentage. Ainsi l'erreur due à la fluctuation du poids des comprimés disparait.

Le calcul est le suivant :

$$\frac{\frac{4 \times \text{D.O. essai}}{\text{D.O. Etalon}} \times \frac{250}{\text{poids du comprimé}}}{4} \times 100 - 100$$

soit $$\frac{\text{D.O. Essai}}{\text{D.O. Etalon}} \times \frac{250}{\text{poids du comprimé}} - 100$$

- L'écart % entre la quantité de thioclomarol présente et la valeur théorique est reporté sur un graphique. Sur l'axe des abcisses figurent les différents prélèvements dans l'ordre où ils ont été effectués.

Exemple : comprimé n° 1 de la fabrication réalisée avec du lactose atomisé (p. 75)

. quantité de thioclomarol retrouvée :

$$\frac{4 \times 0{,}485}{0{,}486} = 3{,}992 \text{ mg}$$

. Ecart % entre la quantité de thioclomarol présente dans le comprimé et la valeur théorique

$$\frac{\frac{4 \times 0{,}485}{0{,}486}}{4} \times 100 - 100 = \frac{0{,}485}{0{,}486} \times 100 - 100 = -0{,}21\ \%$$

. Ecart % entre la quantité de thioclomarol présente dans 250 mg de ce comprimé et la valeur théorique

$$\frac{\frac{4 \times 0{,}485}{0{,}486} \times \frac{250}{250{,}7}}{4} \times 100 - 100 = \frac{0{,}485 \times 250}{0{,}486 \times 250{,}7} \times 100 - 100 = -0{,}48\ \%$$

- L A C T O S E A T O M I S E -

N° échantillon	Poids du comprimé	D. O.	Teneur LM 550 mg	Ecart %	Ecart % corrigé
1	250,7	0,485	3,992	- 0,21	- 0,48
2	250,3	0,489	4,025	+ 0,62	+ 0,50
3	249,9	0,491	4,041	+ 1,03	+ 1,07
4	253,3	0,492	4,049	+ 1,23	- 0,10
5	252,7	0,490	4,033	+ 0,82	- 0,26
6	253	0,491	4,041	+ 1,03	- 017
D.O. Etalon 0,486					
7	249,1	0,498	4,082	+ 2,05	+ 2,42
8	249,9	0,499	4,090	+ 2,25	+ 2,30
9	247,8	0,502	4,115	+ 2,87	+ 3,78
10	249,6	0,510	0,180	+ 4,50	+ 4,67
11	251	0,485	3,975	- 0,62	- 1
12	250,4	0,499	4,090	+ 2,25	+ 2,10
D.O. Etalon 0,488					
13	250,7	0,502	4,123	+ 3,08	+ 2,79
14	249,2	0,486	3,992	- 0,21	- 0,12
15	250,2	0,498	4,090	+ 2,26	+ 2,18
16	248,8	0,506	4,156	+ 3,9	+ 4,40
17	250	0,499	4,099	+ 2,46	+ 2,46
18	249,3	0,503	4,131	+ 3,28	+ 3,57
D.O. Etalon 0,487					

N° échantillon	Poids du comprimé	D. O.	Teneur LM 550 mg	Ecart %	Ecart % corrigé
19	250,1	0,493	4,057	1,44	+ 1,40
20	249,4	0,481	3,959	- 1,03	+ 0,79
21	252,5	0,497	4,090	+ 2,26	+ 1,25
22	251,9	0,488	4,016	+ 0,41	- 0,35
23	250,4	0,488	4,016	+ 0,41	+ 0,25
24	250,1	0,492	4,049	+ 1,23	+ 1,20
D.O. Etalon 0,486					

25	247,8	0,485	3,992	- 0,21	+ 0,68
26	251,5	0,476	3,918	- 2,06	- 2,65
27	252	0,483	3,975	- 0,62	- 1,41
28	249,6	0,485	3,992	- 0,21	- 0,05
29	249,2	0,494	4,066	+ 1,64	+ 1,97
30	249,4	0,478	3,934	- 1,65	- 1,41
D.O. Etalon 0,486					

-ENCOMPRESS SPECIAL-

N° échantillon	Poids du comprimé	D. O.	Teneur LM 550 mg	Ecart %	Ecart % corrigé
1	252,2	0,473	3,741	- 1,46	- 2,32
2	249,2	0,471	3,925	- 1,88	- 1,56
3	248,4	0,480	4	0	+ 0,64
4	249,5	0,476	3,996	- 0,84	- 0,64
5	252,1	0,488	4,058	+ 1,45	+ 0,61
6	248,8	0,487	4,050	+ 1,25	+ 1,73
D.O. Etalon 0,480 5-6 0,481					

7	250	0,478	3,975	- 0,63	- 0,63
8	248,6	0,479	3,983	- 0,42	+ 0,14
9	247,8	0,486	4,042	+ 1,04	+ 2,14
10	247,3	0,487	4,050	+ 1,25	+ 2,35
11	247,4	0,482	4,008	+ 0,21	+ 1,26
12	250,3	0,480	3,992	- 0,21	- 0,33
D.O. Etalon 0,481					

13	251,8	0,480	3,983	- 0,42	- 1,13
14	249,6	0,472	3,917	- 2,08	- 1,92
15	248	0,478	3,967	- 0,83	- 0,04
16	251,1	0,483	4,008	+ 0,20	- 0,24
17	250,7	0,487	4,041	+ 1,04	+ 0,75
18	250,2	0,488	4,049	+ 1,24	+ 1,16
D.O. Etalon 0,482					

N° échantillon	*Poids du comprimé*	*D. O.*	*Teneur LM 550 mg*	*Ecart %*	*Ecart % corrigé*
19	249,4	0,480	3,983	- 0,42	- 0,18
20	251,1	0,490	4,066	+ 1,66	+ 1,21
21	252,6	0,492	4,083	+ 2,07	+ 1,02
22	248,2	0,480	3,983	- 0,42	+ 0,06
23	251	0,489	4,058	+ 1,45	+ 1,05
24	250,3	0,488	4,050	+ 1,24	+ 1,12
D.O. Etalon 0,482					

25	251,2	0,481	4,008	+ 0,20	- 0,28
26	250,7	0,483	4,025	+ 0,62	+ 0,34
27	249	0,469	3,908	- 2,30	- 1,90
28	251,8	0,484	4,033	+ 0,83	+ 0,11
29	252	0,486	4,050	+ 1,25	+ 0,44
30	246	0,471	3,925	- 1,88	- 0,28
D.O. Etalon 0,480					

- AVICEL PH 102 -

N° échantillon	Poids du comprimé	D. O.	Teneur LM 550 mg	Ecart %	Ecart % corrigé
1	250,7	0,473	3,877	- 3,08	- 3,35
2	251	0,481	3,943	- 1,44	- 1,83
3	249	0,477	3,909	- 2,26	- 1,87
4	251	0,488	4,000	0	- 0,40
5	250	0,502	4,115	+ 2,86	+ 2,86
6	248,8	0,469	3,844	- 3,90	- 3,43
7	249	0,474	3,885	- 2,87	- 2,48
D.O. Etalon 0,488					
8	250,5	0,477	3,926	- 1,86	- 2,05
9	250,3	0,489	4,025	+ 0,62	+ 0,51
10	251,4	0,485	3,992	- 0,31	- 0,77
11	250,2	0,479	3,942	- 1,45	- 1,52
12	250,3	0,478	3,934	- 1,65	- 1,77
13	253	0,469	3,860	- 3,50	- 4,65
14	251,1	0,484	3,983	- 0,42	- 0,85
15	251,5	0,478	3,934	- 1,65	- 2,24
16	251,2	0,479	3,942	- 1,45	- 1,92
D.O. Etalon 0,486					
17	251	0,480	3,958	- 1,04	- 1,43
18	251,9	0,478	3,942	- 1,45	- 2,19
19	248,6	0,477	3,934	- 1,65	- 1,10
20	248,8	0,472	3,892	- 2,69	- 1,22
21	250,7	0,477	3,934	- 1,65	- 1,93
22	249,2	0,481	3,967	- 0,83	- 0,51
D.O. Etalon 0,485					

N° échantillon	*Poids du comprimé*	*D. O.*	*Teneur LM 550 mg*	*Ecart %*	*Ecart % corrigé*
23	251,4	0,479	3,991	- 0,21	- 0,77
24	250,2	0,411	4,008	+ 0,20	+ 0,13
25	250,7	0,459	3,825	- 4,38	- 4,65
26	250,2	0,470	3,916	- 2,09	- 2,17
27	250,4	0,471	3,925	- 1,88	- 2,04
28	249,2	0,457	3,808	- 4,80	- 4,49
29	248,5	0,481	4,008	+ 0,20	+ 0,81
30	251	0,466	3,883	- 2,92	- 3,31
D.O. Etalon 0,480					

- AMIDON STA-Rx 1500 -

N° échantillon	Poids du comprimé	D. O.	Teneur LM 550 mg	Ecart %	Ecart % corrigé
1	248,1	0,455	3,745	- 6,64	- 3,67
2	248,8	0,463	3,811	- 4,74	- 4,28
3	250,2	0,467	3,844	- 3,91	- 3,99
4	251,1	0,454	3,737	- 6,59	- 7
5	255,2	0,458	3,769	- 5,77	- 7,69
6	251,6	0,472	3,885	- 2,89	- 3,50
D.O. Etalon 0,486					
7	248,2	0,453	3,713	- 7,18	- 6,50
8	247,8	0,452	3,705	- 7,38	- 6,56
9	251,6	0,458	3,754	- 6,15	- 6,60
10	252,2	0,455	3,729	- 6,77	- 7,58
11	252,8	0,454	3,721	- 6,97	- 8
12	247,5	0,455	3,729	- 6,77	- 5,83
D.O. Etalon 0,488					
13	252,1	0,458	3,754	- 6,15	- 6,93
14	250	0,483	3,795	- 5,13	- 5,13
15	250,9	0,467	3,828	- 4,31	- 4,65
16	249,8	0,466	3,819	- 4,51	- 4,44
17	249,9	0,467	3,828	- 4,31	- 4,27
18	253,1	0,472	3,868	- 3,28	- 4,47
D.O. Etalon 0,488					

N° échantillon	*Poids du comprimé*	*D. O.*	*Teneur LM 550 mg*	*Ecart %*	*Ecart % corrigé*
19	252,8	0,464	3,811	- 4,73	- 5,78
20	249,9	0,455	3,737	- 6,58	- 6,54
21	250,3	0,454	3,729	- 6,78	- 6,89
22	247,5	0,444	3,647	- 8,83	- 7,93
23	246,3	0,458	3,739	- 6,54	- 5,13
24	249,9	0,460	3,755	- 6,13	- 6,09
D.O. Etalon 0,487 et 0,490 pour 23 et 24					
25	252,6	0,466	3,804	- 4,90	- 5,88
26	249,4	0,463	3,779	- 552	- 5,29
27	252,6	0,470	3,837	- 4,09	- 5,07
28	251,2	0,461	3,763	- 5,92	- 6,37
29	248	0,463	3,779	- 5,52	- 4,75
30	246,3	0,460	3,755	- 6,13	- 4,72
D.O. Etalon 0,490					

- COMPRIMES FABRIQUES EN UTILISANT LA GRANULATION HUMIDE ET DU THIOCLOMAROL PASSE AU TAMIS D'OUVERTURE DE MAILLE 280 µ -

N° échantillon	Poids (mg)	D.O. comprimé	D. O. Etalon	Thiocloma-rol (mg)	Ecart %	Ecart % corrigé
1	247,1	0,497	0,489	4,065	+ 1,64	+ 1,02
2	255,3	0,482	0,489	3,943	- 1,43	- 3,48
3	252,5	0,458	0,489	3,746	- 6,35	- 7,27
4	248,2	0,457	0,489	3,738	- 6,55	- 5,87
5	249,8	0,488	0,491	3,976	- 0,61	- 0,54
6	250,3	0,485	0,4905	3,955	- 1,13	- 1,25
7	247,9	0,518	0,4895	4,233	+ 5,82	+ 6,71
8	252,7	0,476	0,489	3,894	- 2,65	- 3,7
9	255,4	0,483	0,4895	3,947	- 1,33	- 3,42
10	249,7	0,469	0,490	3,829	- 4,29	- 4,17
11	252,5	0,483	0,4835	3,947	- 1,33	- 2,31
12	254,6	0,476	0,4895	3,890	- 2,76	- 4,52
13	247,3	0,473	0,4905	3,860	- 3,57	- 2,52
14	252	0,492	0,4905	4,012	+ 0,30	- 0,50
15	251,8	0,462	0,4905	3,767	- 5,82	- 6,49
16	250,1	0,475	0,4895	3,881	- 2,96	- 3,01
17	252,2	0,460	0,4925	3,736	- 6,60	- 7,42
18	250,3	0,483	0,492	3,927	- 1,83	- 1,95
19	250,7	0,470	0,4915	3,825	- 4,38	- 4,65
20	249,3	0,464	0,4925	3,768	- 5,72	- 5,53
21	247,2	0,453	0,493	3,675	- 8,12	- 7,08
22	250,3	0,047	0,4925	3,841	- 3,96	- 4,08
23	252,1	0,449	0,4915	3,654	- 8,65	- 9,41
24	251,9	0,450	0,4915	3,662	- 8,45	- 9,25
25	250,2	0,502	0,491	4,089	+ 2,25	+ 2,25
26	248,2	0,454	0,491	3,698	- 7,54	- 6,87
27	247,3	0,462	0,491	3,763	- 5,91	- 4,88

N° échantillon	Poids (mg)	D.O. comprimé	D. O. Etalon	Thiocloma-rol (mg)	Ecart %	Ecart % corrigé
28	252,3	0,456	0,4905	3,718	- 7,03	- 7,89
29	249,5	0,478	0,4985	3,836	- 4,12	- 3,92
30	250,2	0,453	0,4985	3,635	- 9,13	- 9,21
31	251,3	0,494	0,4995	3,956	- 1,11	- 1,62
32	250,9	0,509	0,4995	4,076	+ 1,90	+ 1,53
33	252,9	0,480	0,499	3,848	- 3,81	- 4,92
34	251,5	0,506	0,499	4,056	+ 1,40	+ 0,80
35	251,9	0,474	0,491	3,862	- 3,46	- 4,20
36	251,8	0,494	0,491	4,024	+ 0,61	- 0,11
37	253,5	0,489	0,490	3,992	- 0,21	- 1,58
38	249,5	0,460	0,490	3,755	- 6,12	- 5,94
39	249,9	0,480	0,490	3,918	- 2,05	- 2,00
40	248,4	0,442	0,490	3,608	- 9,80	- 9,22
41	247,9	0,480	0,4935	3,891	- 2,74	- 1,92
42	248,3	0,462	0,4925	3,752	- 6,20	- 5,55
43	250,7	0,478	0,492	3,886	- 2,85	- 2,12
44	249,3	0,473	0,492	3,846	- 3,84	- 3,60
45	250,5	0,462	0,492	3,756	- 6,10	- 6,29
46	248,3	0,464	0,492	3,772	- 5,69	- 5,05
47	246	0,481	0,4885	3,939	- 1,54	+ 0,07
48	245,7	0,457	0,4885	3,742	- 6,45	- 4,81

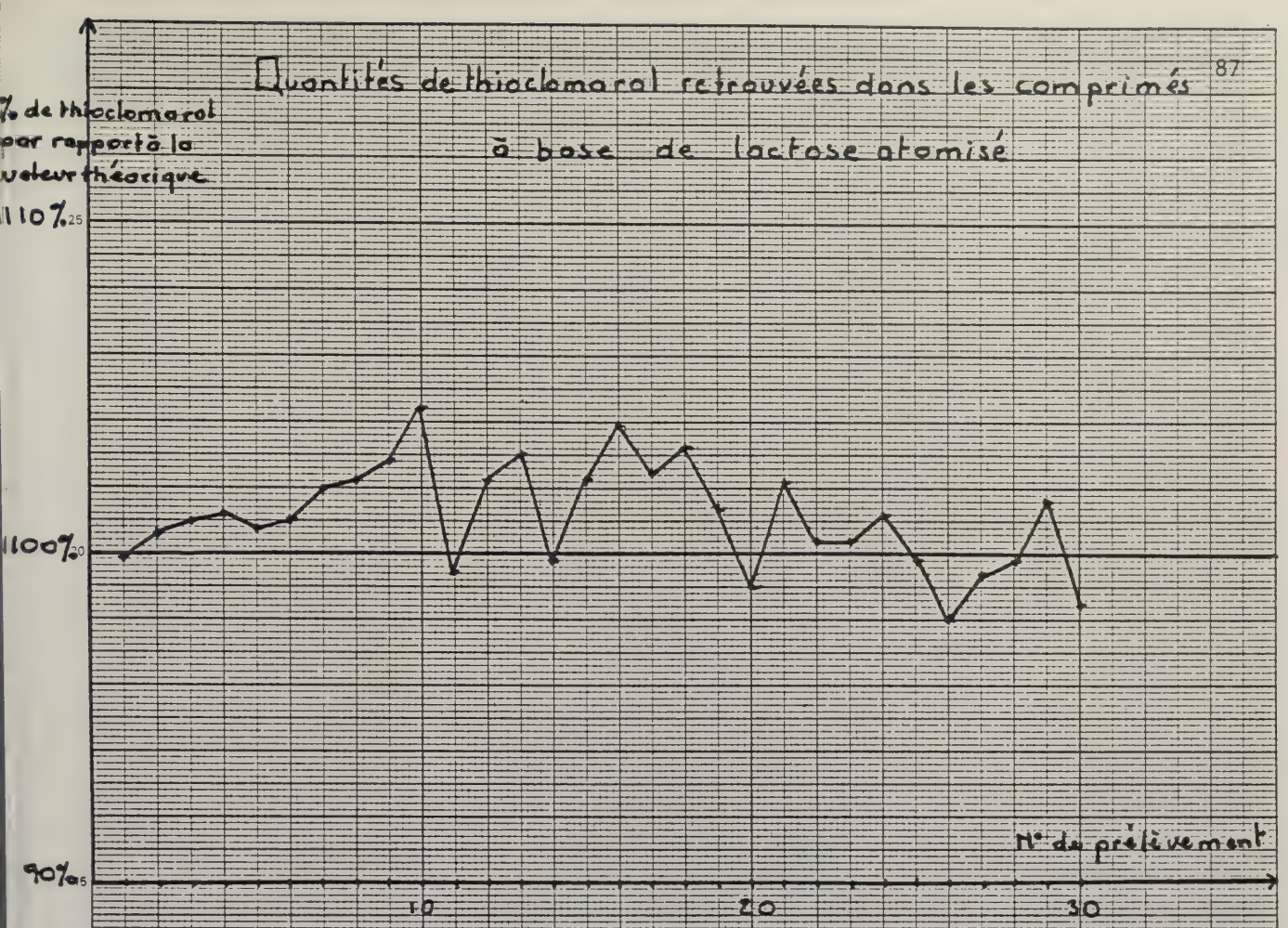
- COMPRIMES FABRIQUES EN UTILISANT LA GRANULATION HUMIDE ET DU THIOCLOMAROL FORCE AU TAMIS D'OUVERTURE DE MAILLE 125 µ -

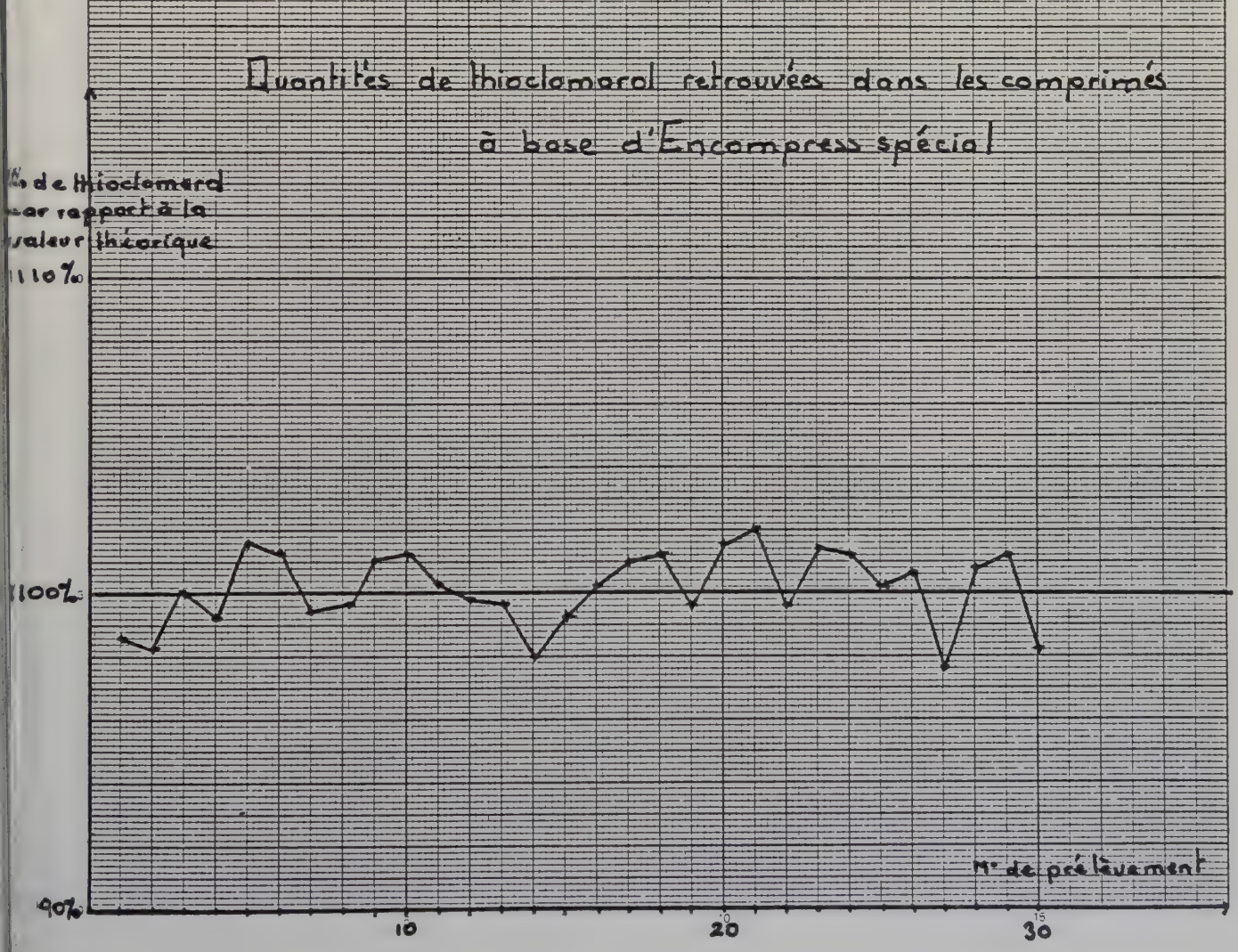
N° échantillon	*Poids du comprimé*	*D. O.*	*Teneur LM 550 mg*	*Ecart %*	*Ecart % corrigé*
1	252,3	0,474	3,942	- 1,46	- 2,36
2	255	0,475	3,950	- 1,25	- 3,18
3	250,6	0,458	3,801	- 4,79	- 5,01
4	249	0,468	3,892	- 2,71	- 2,32
5	247,5	0,483	4,017	+ 0,42	+ 1,43
6	255	0,474	3,942	- 1,46	- 3,39
7	250,5	0,478	3,975	- 0,63	- 0,83
8	252,4	0,473	3,933	- 1,66	- 2,60
9	243,5	0,460	3,825	- 4,37	- 1,82
10	243,7	0,453	3,767	- 5,83	- 3,39
D.O. Etalon 0,481					

11	249,7	0,467	3,892	- 2,71	- 2,60
12	252,1	0,473	3,942	- 1,46	- 2,28
13	254	0,480	4	0	- 1,58
14	255,5	0,480	4	0	- 2,16
15	252,3	0,473	3,942	- 1,46	- 2,36
16	251,9	0,464	3,866	- 3,33	- 4,07
17	251	0,466	3,883	- 2,92	- 3,31
18	247,5	0,465	3,875	- 3,13	- 2,15
19	246,6	0,462	3,850	- 3,75	- 2,43
20	251,3	0,461	3,842	- 3,96	- 4,46
D.O. Etalon 0,480					

N° échantillon	Poids du comprimé	D. O.	Teneur LM 550 mg	Ecart %	Ecart % corrigé
21	251,3	0,479	3,926	- 1,85	- 2,36
22	252,8	0,471	3,860	- 3,49	- 4,56
23	249,7	0,465	3,811	- 4,72	- 4,60
24	253,8	0,470	3,852	- 3,69	- 5,14
25	249,5	0,461	3,778	- 5,54	- 5,45
26	252,4	0,458	3,754	- 6,15	- 7,04
27	250,2	0,466	3,819	- 4,51	- 4,59
28	249,7	0,461	3,778	- 3,54	- 5,42
29	252,3	0,474	3,885	- 2,87	- 3,76
30	248,4	0,460	3,77	- 5,74	- 5,14
D.O. Etalon 0,488					

31	250,3	0,458	3,754	- 6,15	- 6,26
32	252,5	0,469	3,844	- 3,90	- 4,85
33	251,6	0,463	3,795	- 5,13	- 5,73
34	250,2	0,459	3,762	- 5,95	- 6,02
35	247	0,452	3,705	- 7,38	- 6,26
36	250	0,463	3,795	- 5,13	- 5,13
37	247,7	0,458	3,754	- 6,15	- 5,28
38	249,1	0,443	3,631	- 9,23	- 8,90
39	250,3	0,454	3,721	- 6,97	- 7,05
40	247,6	0,447	3,664	- 8,41	- 7,52
D.O. Etalon 0,488					

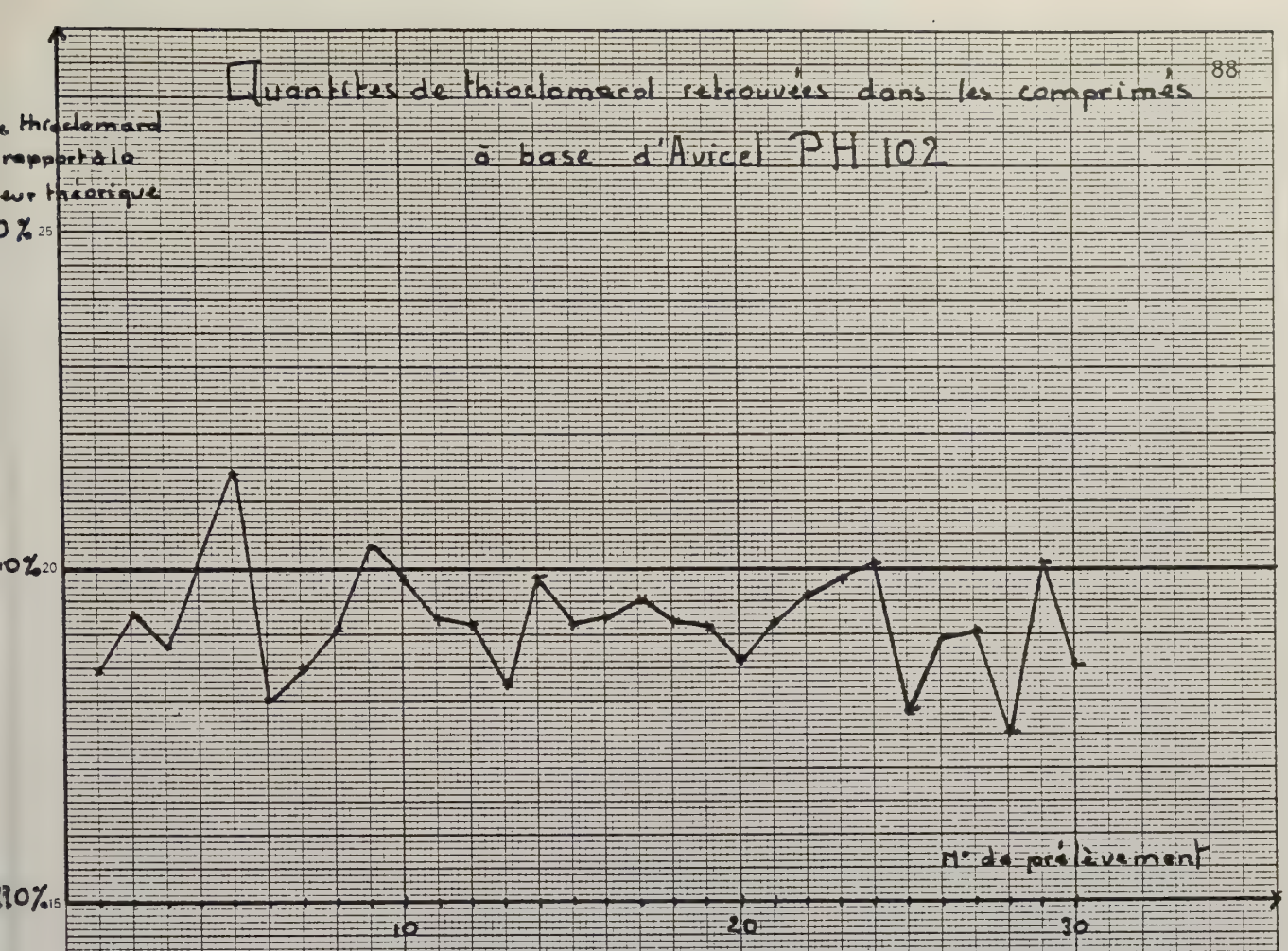




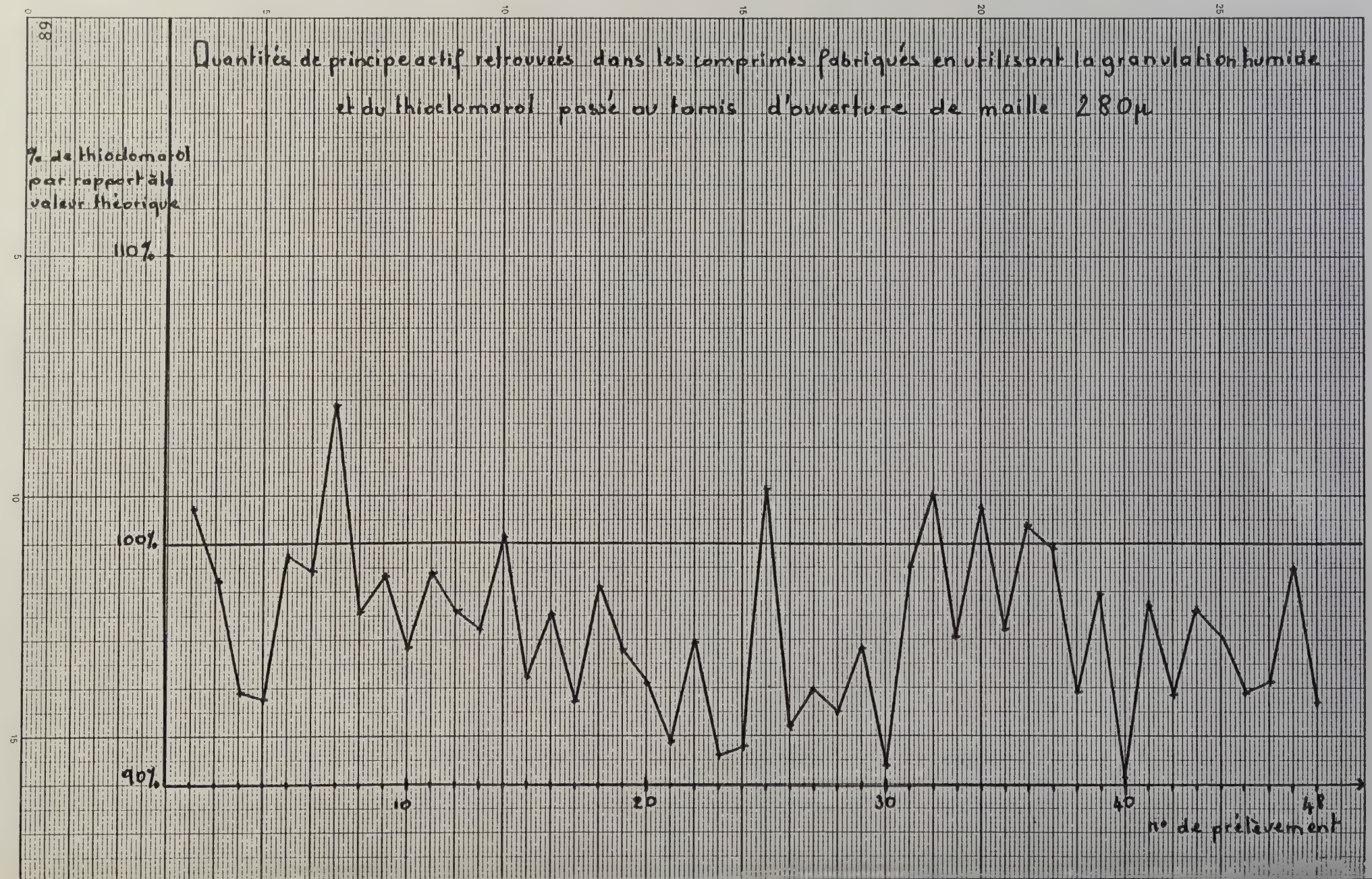
- Les Papiers Canson - France -

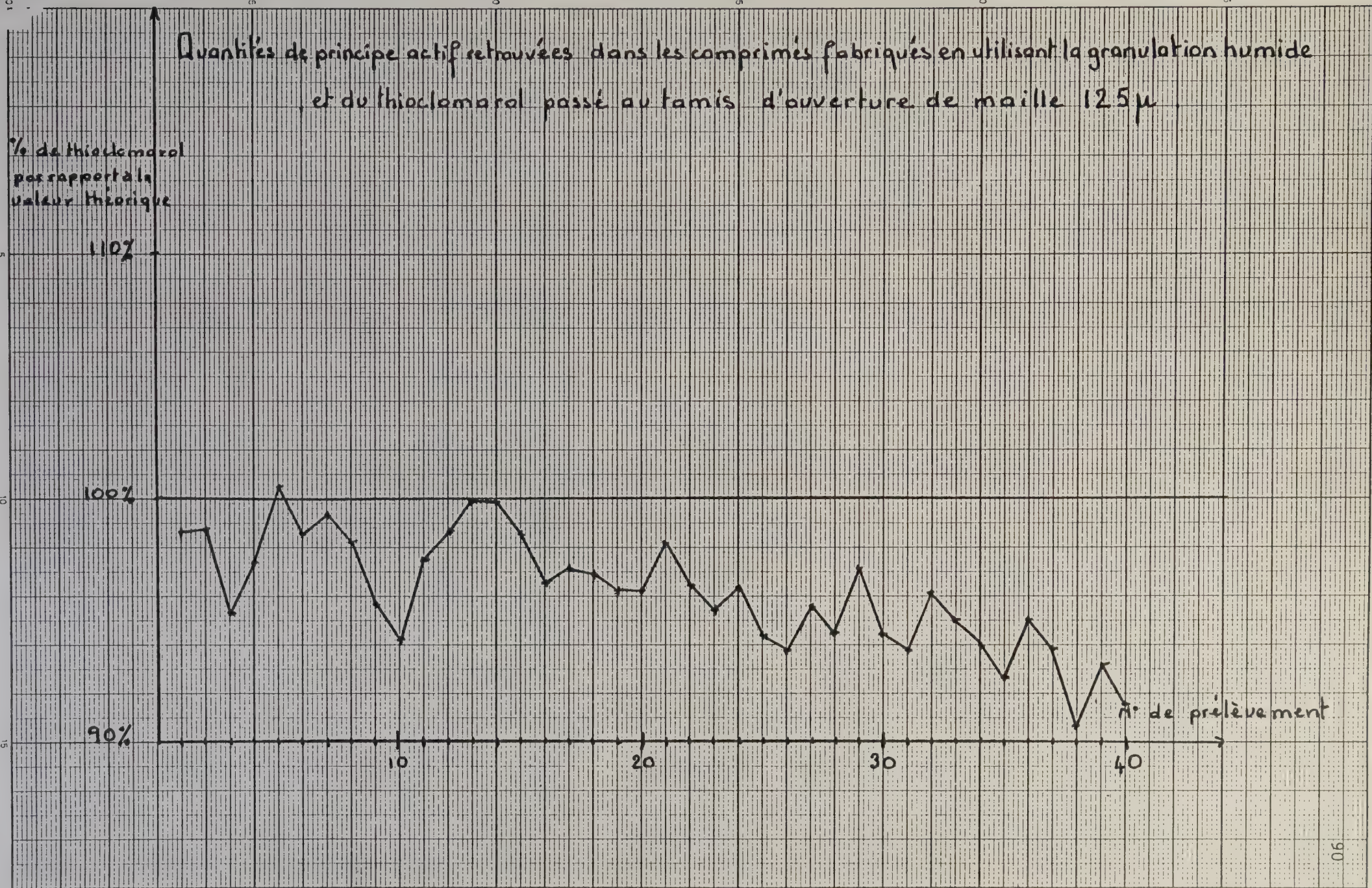
– Les Papiers Canson – France –

Quantités de thioclomarol retrouvées dans les comprimés à base d'Avicel PH 102



Quantités de thioclomarol retrouvées dans les comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500


Quantités de principe actif retrouvées dans les comprimés fabriqués en utilisant la granulation humide
et du thioclomarol passé au tamis d'ouverture de maille 280μ
% de thioclomarol par rapport à la valeur théorique
110%
100%
90%
10
20
30
40
48
n° de prélèvement



– Les Papiers Canson – France

3.2.5 - Interprétation des résultats

Afin de les comparer nous avons calculé pour chaque fabrication :

- la moyenne des résultats de dosage
- l'écart type
- la variance

Ces paramètres sont regroupés sur les tableaux suivants :

- Ecart % entre la quantité de thioclomarol présente et la valeur théorique (4 mg)

Désignation de la fabrication / *Paramètres calculés*	*Lactose atomisé*	*Encompress Spécial*	*Avicel PH 102*	*Amidon STA-Rx1500*	*Fabrication par voie humide*	
					LM550<280µ	*LM550<125µ*
Moyenne	+ 1,14 %	+ 0,11 %	- 1,59 %	- 5,70 %	- 3,55 %	- 3,87 %
Ecart type	1,62	1,22		1,33	3,38	2,34
Variance	2,53	1,50		1,78	11,46	5,46

- Si les résultats de dosage sont pondérés par le poids des comprimés testés le tableau devient : (Ecart % entre la quantité de thioclomarol présente dans 250 mg du comprimé et la valeur théorique (4 mg).

Désignation de la fabrication / *Paramètres calculés*	*Lactose atomisé*	*Encompress Spécial*	*Avicel PH 102*	*Amidon STA-Rx1500*	*Fabrication par voie humide*	
					LM550<280µ	*LM550<125µ*
Moyenne	+ 1,01 %	+ 0,16 %	+ 1,69 %	- 5,78 %	- 3,70 %	- 4,05 %
Ecart type	1,78	1,16	1,74	1,24	3,33	2,05
Variance	3,07	1,31	3,03	1,49	10,83	4,10

Constatations

- Influence de la granulométrie du principe actif

Nous constatons que la granulométrie du principe actif a une influence sur la répartition de celui-ci dans les comprimés obtenus en utilisant la granulation humide. Le passage du thioclomarol à travers un tamis de vide de maille 125 µ est favorable puisque l'écart type diminue. La comparaison des variances indique une différence significative en prenant un risque $\alpha = 2,5$ %. Nous conclurons donc qu'une granulométrie fine est nécessaire à l'obtention d'un bon mélange.

- Moyenne des résultats obtenus

Les moyennes de dosage ne sont pas les mêmes d'une fabrication à l'autre. Il semble qu'une partie du principe actif soit piégé à l'analyse par les excipients. En effet l'amidon peut piéger certains principes actifs (56). Les dosages étant toujours réalisés dans les mêmes conditions la quantité piégée sera toujours la même pour les comprimés d'une même fabrication. Les fluctuations des résultats de dosage seront donc bien dus à la répartition du principe actif dans les comprimés.

- Influence de la répartition des poids des comprimés sur la répartition en principe actif dans ceux-ci :

Nous avons ensuite essayé de voir l'influence du poids des comprimés sur leur teneur en principe actif. Nous avons comparé les variances selon un test de Fischer Snedecor . Pour chaque fabrication nous avons calculé un F en faisant le rapport des variances de telle façon que l'on obtienne un chiffre supérieur à 1.

Les F calculés sont les suivants :

Fabrications	*F*
Lactose atomisé	1,213
Encompress spécial	1,145
Avicel PH 102	1,184
Amidon STA-Rx 1500	1,195
Granulation humide - LM 550 < 280 µ	1,058
LM 550 < 125 µ	1,332

La table nous donne : ${}^{30}_{29}F_{0,05} = 1,85$

Les F observés sont inférieurs au F donné par la table, on peut donc conclure à l'identité des variances comparées. Les variances des dosages sont en effet statistiquement identiques aux variances pondérées par le poids. On fait cette affirmation en prenant un risque dit de 2ème espèce non chiffrable.

Puisque le poids des comprimés n'a pas d'influence sur la répartition du principe actif nous ne nous intéresserons plus au 2ème tableau.

- Homogénéité de répartition du principe actif dans les comprimés : comparaison des deux méthodes de fabrication.

Dans le premier tableau nous comparerons les fabrications utilisant du thioclomarol forcé au tamis de vide de maille 125 µ. Nous constatons que la fabrication utilisant la granulation humide s'individualise avec un écart type plus grand que ceux des autres fabrications.

Afin de savoir si la différence avec les fabrications par compression directe est significative nous avons fait une comparaison des variances : nous avons calculé des F en divisant la variance correspondant à la fabrication par granulation humide par les variances obtenues avec les fabrications utilisant la compression directe. Nous avons obtenu les F suivants :

Lactose atomisé	2,158
Encompress spécial	3,64
Avicel PH 102	2,133
Amidon STA-Rx 1500	3,067

La table donne les ${}^{30}_{29}F$ pour les risques suivants

$\alpha = 1/1000$	3,27
$\alpha = 1/100$	2,41
$\alpha = 2,5/100$	2,09

Nous pouvons donc conclure que les deux méthodes sont différentes en prenant un risque α de 2,5/100.

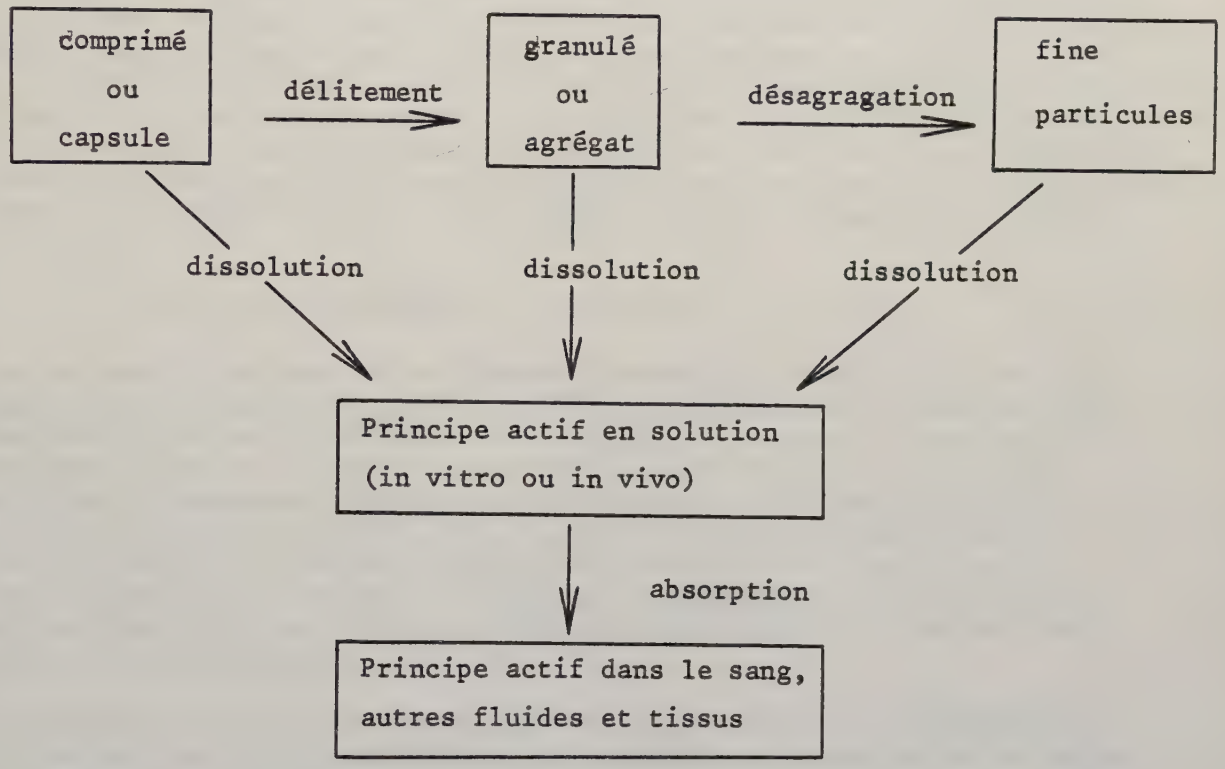
D'autre part, si l'on compare deux à deux les variances des fabrications utilisant la compression directe on obtient un F toujours inférieur à celui de la table. Il n'y a donc pas de différences significatives entre ces fabrications. La compression directe semble donc améliorer la répartition du principe actif dans les comprimés.

3.3 - Etude de la libération du principe actif in vitro

3.3.1 - Généralités

Il ne suffit pas d'administrer un certain nombre de prises unitaires parfaitement dosées en principe actif pour avoir l'effet thérapeutique désiré. Il faut de plus que la forme thérapeutique envisagée libère le principe actif pour le mettre à la disposition de l'organisme et ceci dans des limites de vitesse déterminées.

Pour une forme orale les différentes étapes sont résumées dans le schéma classique de Wagner (57).



Pour les comprimés il faut donc qu'il y ait non seulement délitement mais aussi dissolution du principe actif à un niveau convenable du tube digestif puis absorption.

3.3.1.1 - Facteurs influençant la dissolution in vitro

Les facteurs sont fort nombreux ; leur inventaire a été fréquemment exposé et détaillé en particulier LAPRONONCIERE (58), aussi nous les rappellerons brièvement.

3.3.1.1.1 - Influence de la température

La température influence la solubilisation des substances chimiques. La grande majorité des médicaments ayant une chaleur de dissolution positive, leur solubilité augmente avec la température. Si la chaleur de dissolution est négative ce qui est le cas de la méthylcellulose la solubilité diminue avec la température. Il est donc important de se placer à une température de 37°C. Les dispositifs mis sur le marché étant relativement précis et fiables il est assez facile pour le facteur température de se placer dans des conditions physiologiques.

3.3.1.1.2 - Influence de la forme du récipient

Les formes les plus diverses ont été données aux récipients dans lesquels on peut procéder aux essais de solubilisation des médicaments. Certains auteurs ont même cherché à donner à ces contenants un aspect rappelant celui de l'intestin, le modèle de SIMOONS (59) par exemple est muni de constriction imitant la surface interne du tractus digestif. La forme du récipient devra être telle qu'elle permette une bonne homogénéité du milieu pour une agitation faible et une bonne uniformisation de la température. D'autre part elle devra être adaptée au volume de solvant nécessaire. Des formes anguleuses seront évitées (60).

3.3.1.1.3 - Influence de l'agitation

Les mouvements péristaltiques physiologiques de l'intestin influencent la résorption des médicaments en les mettant en contact plus intime avec les liquides biologiques et la muqueuse intestinale et en aidant au processus de désintégration et de dissolution des formes galéniques. Le transit est influencé par de nombreux paramètres : température, volume de nourriture, viscosité des aliments, pH local, âge et position du sujet, état émotionnel. Il est donc difficile de simuler l'activité peristaltique. Dans un modèle in vitro l'agitation a pour but de compléter la convection naturelle et la diffusion moléculaire, ces trois paramètres jouant un rôle concomitant dans la dissolution selon GARNER et SUCKLING (61).

La convection naturelle selon BRUSSET (62) est due à la différence de masse volumique des différents éléments de matière par variation de la composition du milieu alors que la convection forcée suppose un déplacement provoqué par un élément mécanique (agitateur pompe). Il faut aussi tenir compte du comportement réciproque solide-liquide. En effet le solide peut être rigoureusement immobile et subir l'action du liquide ou bien être en suspension dans le liquide avec prédominance du phénomène de diffusion.

L'agitation ne devra toutefois pas être trop intense pour ne pas trop s'éloigner des conditions physiologiques et de ce fait tendre vers une corrélation la meilleure possible in vitro - in vivo (63).

Cependant elle devra être suffisante pour obtenir un milieu homogène aussi bien du point de vue température que du point de vue concentration de principe actif.

3.3.1.1.4 - Influence du volume de liquide de dissolution

Pour une étude de dissolution, le choix du volume est lié à l'affinité du principe actif pour le liquide solvant. Il faut en effet, éviter les problèmes de saturation en produit dissous. Bien que la quantité de liquide se trouvant dans le tube digestif soit relativement faible, la ou les substances médicamenteuses se trouvent perpétuellement en présence de solvant neuf, l'absorption du principe actif se faisant en continu dans l'organisme. Le choix de très grands volumes est séduisant car de la sorte nous avons pratiquement à chaque instant du solvant neuf au contact du principe actif ; cependant de ce fait le principe actif va se trouver très fortement dilué et dans de nombreux cas se pose le problème de la sensibilité des méthodes analytiques à utiliser.

3.3.1.1.5 - Importance de la nature du milieu de dissolution

Les milieux les plus utilisés sont : l'eau, l'Hcl 0,1 N, les milieux gastriques ou intestinaux artificiels. Ces deux derniers ne contiendront pas d'enzyme lorsqu'elles n'interviennent pas dans le processus de libération.

Ces milieux peuvent se concentrer progressivement ou être changés. Les anglo-saxons distinguent deux types de conditions :

. condition "Sink" lorsque le principe actif est retiré du milieu au fur et à mesure de sa dissolution.

. condition "non sink" lorsque le liquide de dissolution se concentre progressivement en principe actif.

Le pH du milieu de dissolution est important car les divers segments du tube digestif diffèrent non seulement par la surface spécifique de leur épithélium mais aussi par le pH.

Les deux tableaux* de la page suivante donnent une idée du pH tout au long du tractus digestif ainsi que de la durée du transit.

3.3.1.2 - Dispositifs expérimentaux

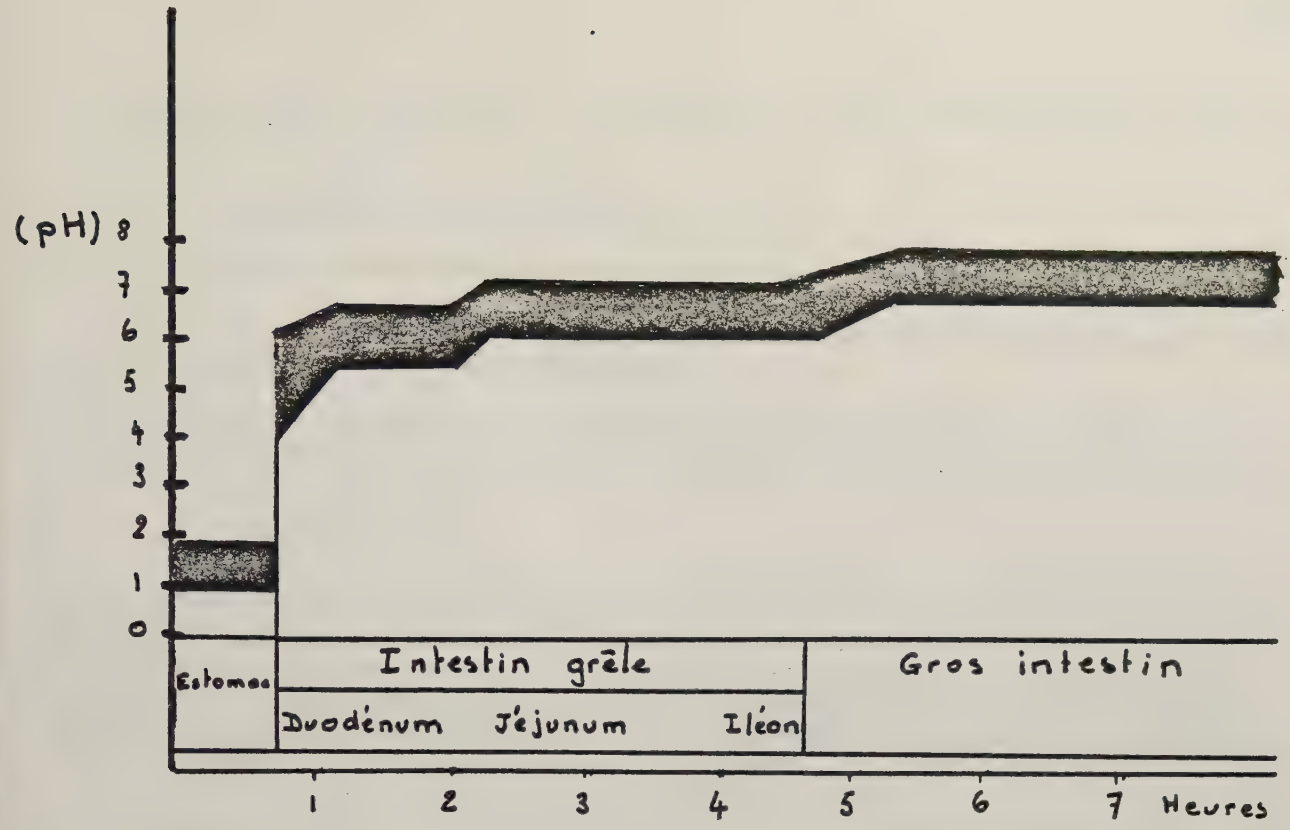
Les appareils décrits sont extrêmement nombreux et très divers. Il n'est pas question d'en faire une liste complète. Des classifications et des bibliographies ont été données par HERSEY (64), WAGNER (57), ALEXIS (65), COTTE (66). Nous n'en citerons que quelques uns.

- Appareil de délitement de la pharmacopée américaine

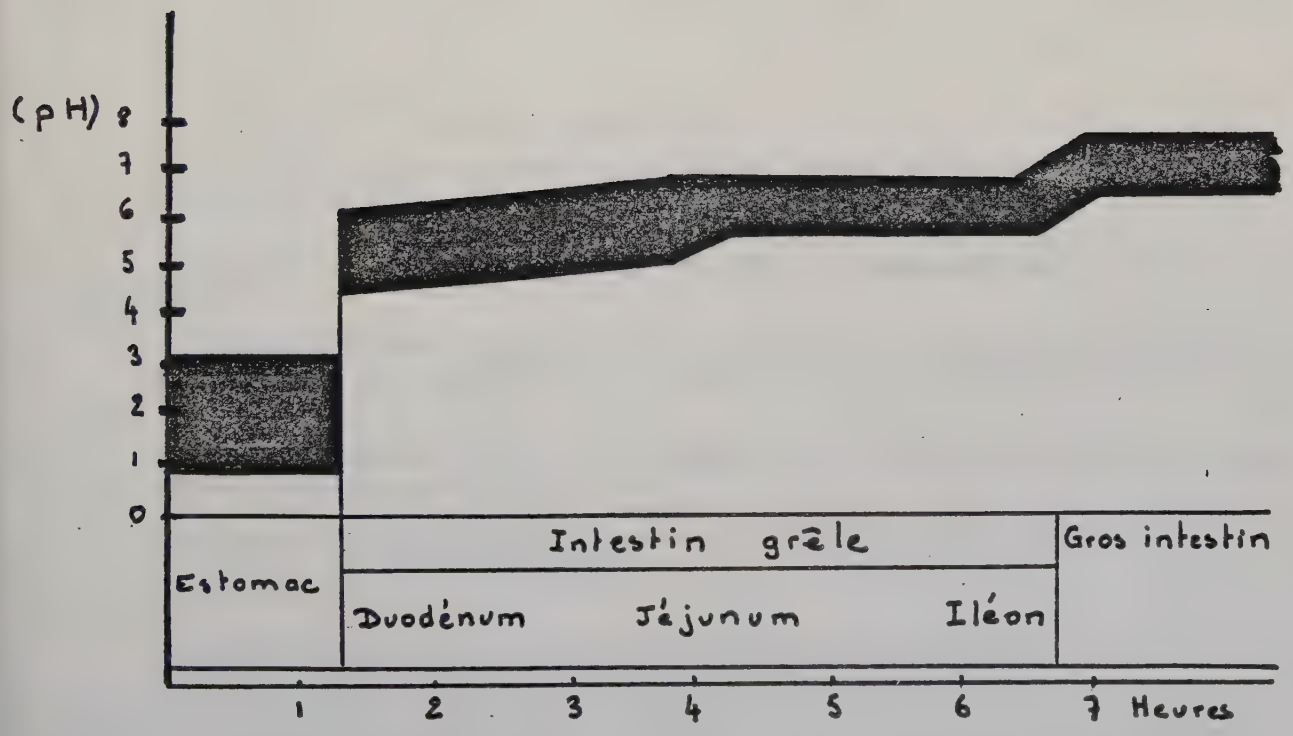
Il est conçu pour le contrôle du délitement mais des auteurs l'ont utilisé car il a l'avantage d'être parfaitement défini par des normes légales.

---

* LAPRONONCIERE P.H.
Contribution à l'étude des modèles biopharmaceutiques permettant l'évolution de la biodisponibilité.
Thèse Pharmacie - Clermont-Ferrand 1977.



Gradient de pH à l'état de jeûne



Gradient de pH après ingestion alimentaire

WAGNER (57) lui reproche l'impossibilité de faire varier de façon souple la vitesse d'agitation.

- Méthode du panier rotatif

Cette méthode est décrite dans le NF XIII et dans l'U.S.P. XVIII.

Nous rappellerons que le panier cylindrique en acier inoxydable est solidaire du moteur par une tige métallique.

Le premier reproche qui peut être fait à cette méthode est que l'agitation est mal définie aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur du panier.

- Méthode du becher

LEVY et HAYES (67) l'ont mise au point en 1960. Elle a été très utilisée depuis du fait de la simplicité du matériel qui entre en jeu. L'appareil est constitué d'un bécher contenant 250 ml de liquide qui subit l'action d'un agitateur à trois pales de 5 cm de diamètre parfaitement centré et plongeant à une profondeur de 27 mm dans le milieu. Les vitesses d'agitation habituelles se situent entre 30 et 60 tours par minute.

WAGNER a obtenu une bonne correspondance in vitro-in vivo avec cet appareil (57).

- Appareil à flacon tournant

C'est l'appareil de SOUDER et ELLENBOGEN (68) qui l'ont conçu en 1958 pour contrôler la libération du principe actif des formes retard. Il est constitué pour l'essentiel par une tige horizontale sur laquelle sont fixés perpendiculairement des flacons à bouchons vissés de 90 ml contenant 60 ml de milieu de dissolution. La tige tourne autour de son axe à une vitesse qui varie de 10 à 60 tours par minute. L'ensemble est plongé dans un bain à température constante.

- Méthode de l'anneau tournant

Cette méthode a été utilisée par JEANNIN (69) dans son travail de thèse sur "le contrôle in vitro des formes solides retard".

Cet appareil a été conçu par SIMOONS (59). Il comprend trois parties essentielles :

. un anneau de verre comportant des constrictions régulièrement espacées et tournant autour de son axe, dans un plan qui peut être modifié (90 à 135°).

. un bac de réserve de 2500 ml à température constante qui alimente régulièrement l'anneau tournant.

. une pompe péristaltique qui assure la circulation du liquide à la vitesse de 100 ml par minute.

- Méthodes par élimination de la fraction dissoute.

Les méthodes par dialyse font partie des méthodes dites "sink" dans lesquelles la fraction dissoute est éliminée au fur et à mesure de sa formation. L'élimination du principe actif peut aussi se faire par adsorption,

par passage dans un solvant organique ou par filtration sur verre fritté.

Nous ne décrirons pas d'appareil utilisant la dialyse, nous ferons seulement remarquer qu'avec cette méthode s'ajoute le processus de diffusion à travers une membrane, celle-ci n'étant pas assimilable à une membrane cellulaire.

- Appareils à flux continu

Dans ces appareils, le produit à étudier est maintenu dans une enceinte que le milieu de dissolution parcourt de façon continue. Les enceintes de dissolution sont le plus souvent des colonnes de faible volume munies de grilles ou de filtres aux deux extrémités.

Nous citerons l'appareil de BAUN et WALKER (70) et celui de TINGSTAD et RIEGELMAN (71). D'après les deux derniers auteurs avec cette méthode il est facile de régler et contrôler la vitesse du flux pour ne pas avoir de turbulence. Ces appareils peuvent fonctionner soit en circuit fermé (condition "non sink") soit en circuit ouvert (condition "sink"). Cette méthode offre l'avantage de se prêter facilement à l'automatisation (72) ainsi que celui d'obtenir une bonne homogénéité du milieu avec une agitation faible et bien définie (73).

3.3.2 - Mise au point d'une méthode expérimentale

3.3.2.1 - Choix du milieu de dissolution

3.3.2.1.1 - pH

Le thioclomarol est une substance très peu soluble en milieu aqueux, cependant le pH influe beaucoup ce caractère. Nous avons donc au préalable déterminé les solubilités du principe actif à différents pH : le pH du milieu de dissolution est réglé en mélangeant du milieu gastrique artificiel*
pH = 1,2 et du milieu intestinal artificiel**
pH = 7,5

---

* Milieux de dissolution U S P XVIII p. 1026

** La constitution de ces milieux est la suivante :

- Milieu gastrique artificiel
  - . chlorure de sodium 2 g
  - . acide chlorhydrique 7 ml
  - . eau permutée q.s.p. 100 ml
- Milieu intestinal artificiel
  - . phosphate monopotassique 6,8 g
  - . eau permutée 250 ml
  - . Na OH 0,2 N 190 ml
  - . eau permutée 400 ml
  - . Na OH 0,2 N q.s.p. pH = 7,50
  - . eau permutée q.s.p. 1000 ml

Une quantité exédentaire de thioclomarol est mise à dissoudre pendant 30 minutes et à 20°C sous une agitation vigoureuse. Puis l'ensemble est recueilli et filtré. La densité optique est lue à une longueur d'onde correspondant au maximum d'absorption (après dilution si nécessaire). Les étalons sont réalisés en incorporant le thioclomarol en solution éthanolique au milieu de même pH en prenant soin de se trouver au dessous du maximum de solubilité.

Les résultats obtenus sont les suivants :

pH = 1,2	0,065	mg pour 100 ml
pH = 5	0,21	mg pour 100 ml
pH = 5,5	0,497	mg pour 100 ml
pH = 6	0,598	mg pour 100 ml
pH = 6,5	1,332	mg pour 100 ml
pH = 7,5	7,05	mg pour 100 ml

Nous constatons une forte augmentation de la solubilité du principe actif lorsque le pH devient alcalin.

Nous avons donc décidé que les études de dissolution du principe actif contenu dans les comprimés se feraient dans le milieu intestinal artificiel pH = 7,5 afin de mesurer des densités optiques dans de bonnes conditions. En effet, si nous plaçons deux comprimés dans 500 ml de milieu intestinal artificiel (soit 8 mg de principe actif dans 500 ml de milieu intestinal artificiel), après dissolution du principe actif, sa concentration correspond grossièrement au 1/4 du maximum de solubilité à ce même pH.

Cette condition opératoire est recommandée par les différents auteurs dont J. LESSON et J. THURO CARTENSEN (60). De plus, en fin de dissolution, la densité optique du milieu est voisine de 0,5 ce qui permet une bonne précision de mesure.

La densité optique d'une solution à une concentration égale au 1/4 du maximum de solubilité est la suivante en fonction du pH :

pH = 6,5	0,100
pH = 6	0,040
pH = 5	0,010

Pour ces pH, la précision de dosage n'est pas suffisante.

3.3.2.1.2 - Stabilité du principe actif

Le milieu intestinal artificiel pH = 7,5 étant choisi nous avons dû étudier la stabilité du principe actif dans ces conditions. Nous avons relevé une baisse importante de la concentration si les solutions sont laissées à la lumière.

Temps (minutes)	0	60	120	240
Densité optique	0,456	0,347	0,315	0,274

Par contre conservées à l'obscurité les solutions de thioclomarol dans le milieu intestinal artificiel sont stables.

Temps (minutes)	0	45	90	150	210	270
Densité optique	0,478	0,477	0,478	0,479	0,479	0,479

3.3.2.1.3 - Choix des conditions spectrophotométriques

Le maximum d'absorption est déterminé en traçant le spectre reproduit ci-dessous.

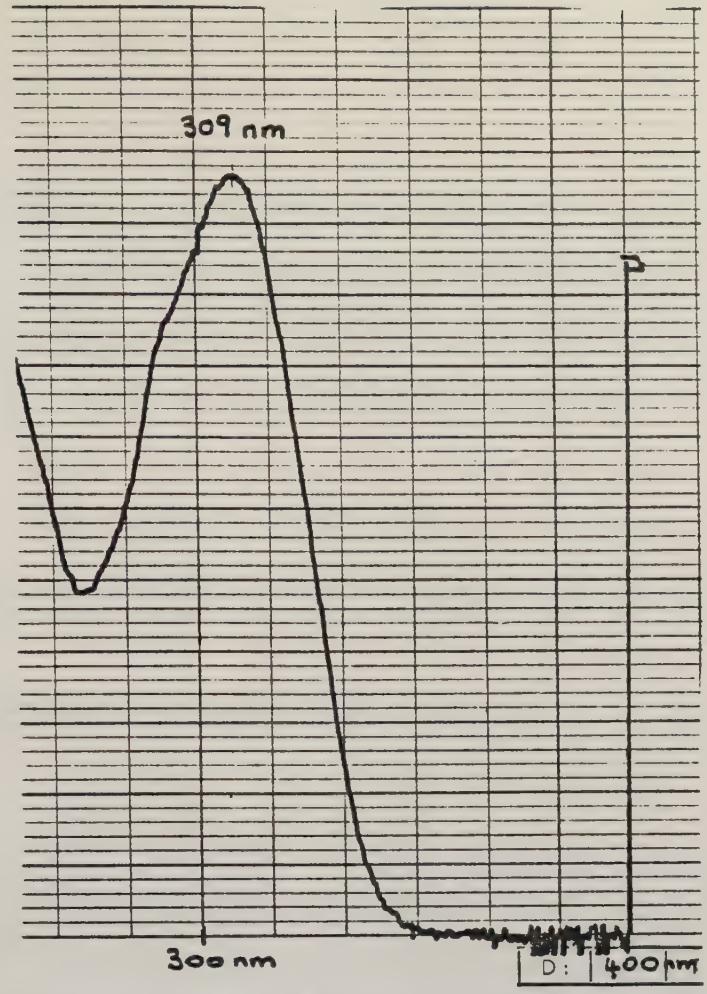
Nous avons vérifié la proportionnalité des concentrations aux densités optiques.

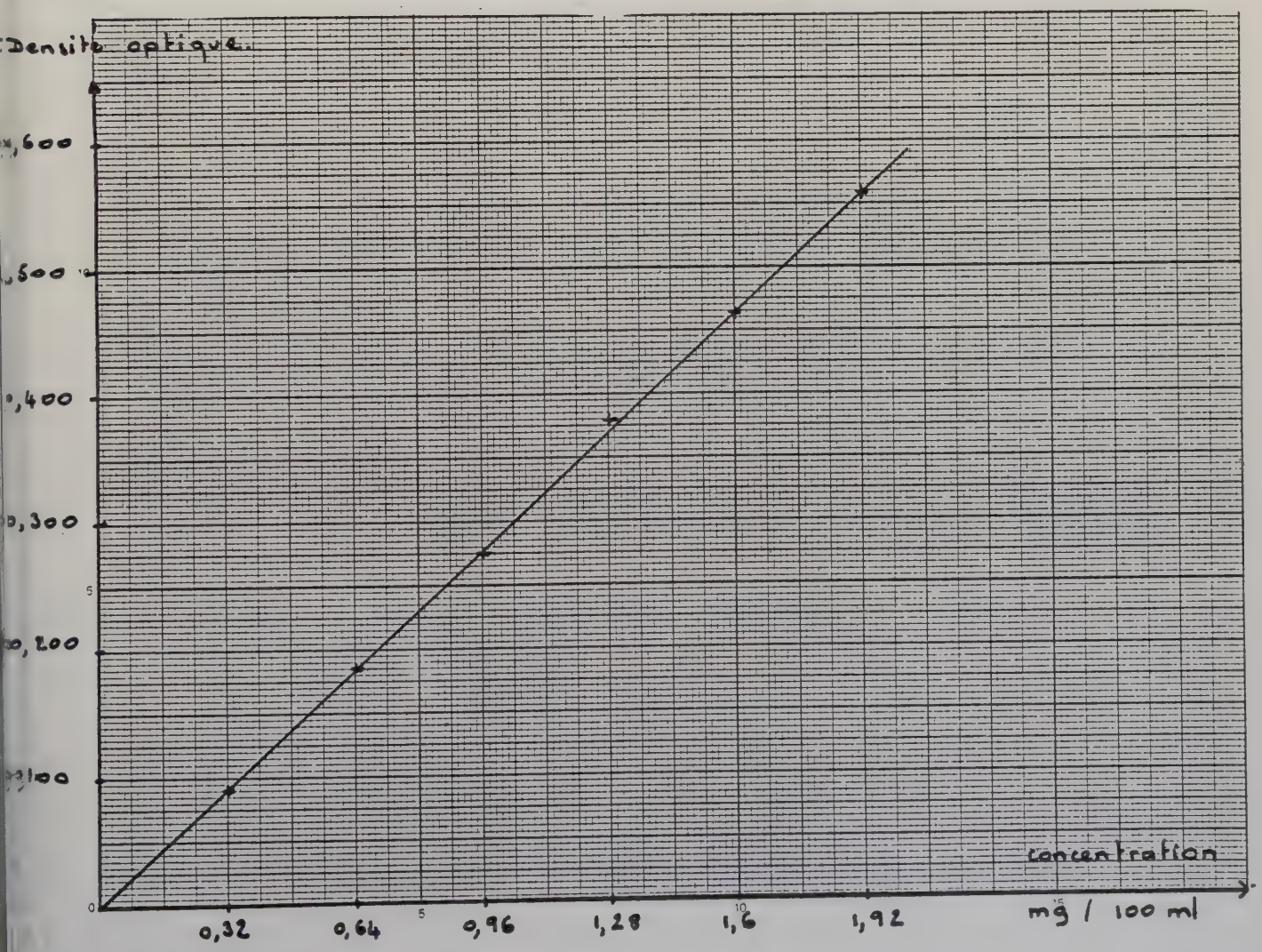
Nous avons obtenu les résultats suivants :

Principe actif concentrations mg/100 ml	*Densité optique*
1,92	0,560
1,6	0,464
1,28	0,369
0,96	0,277
0,64	0,185
0,32	0,092

3.3.2.2 - Méthode de séparation du liquide de dissolution des particules en suspension.

Les comprimés contiennent des particules très fines : lubrifiant, thioclomarol finement pulvérisé. Pour arrêter ces particules, il faut utiliser des filtres dont le diamètre moyen des pores se situe en dessous du micron. En effet la taille des particules de thioclomarol non encore dissous diminue au fur et à mesure de la dissolution.


309 nm
300 nm
D: 400 nm


Densité optique
,600
,500
,400
,300
,200
,100
0
concentration
0,32
0,64
0,96
1,28
1,6
1,92
mg / 100 ml

Nous avons constaté que le verre frité de porosité n° 4 ne convient pas. Nous avons alors opté pour une filtration sur membrane Millipore R dont le diamètre des pores est 0,22 µ type filtration stérilisante. Afin de pouvoir traiter de faibles volumes nous avons utilisé un dispositif adapté à une seringue, identique à celui utilisé pour la stérilisation des collyres. Après chaque filtration, la membrane est changée. L'avantage de ce dispositif, réside dans la facilité et la vitesse de la manipulation et dans la qualité de la filtration.

3.3.2.3 - Importance de l'agitation

La vitesse de rotation de l'ancre est fixée à 150 tours par minute ; au-dessous de cette vitesse le milieu n'est pas homogène.

3.3.3 - La méthode de dissolution

3.3.3.1 - Appareillage

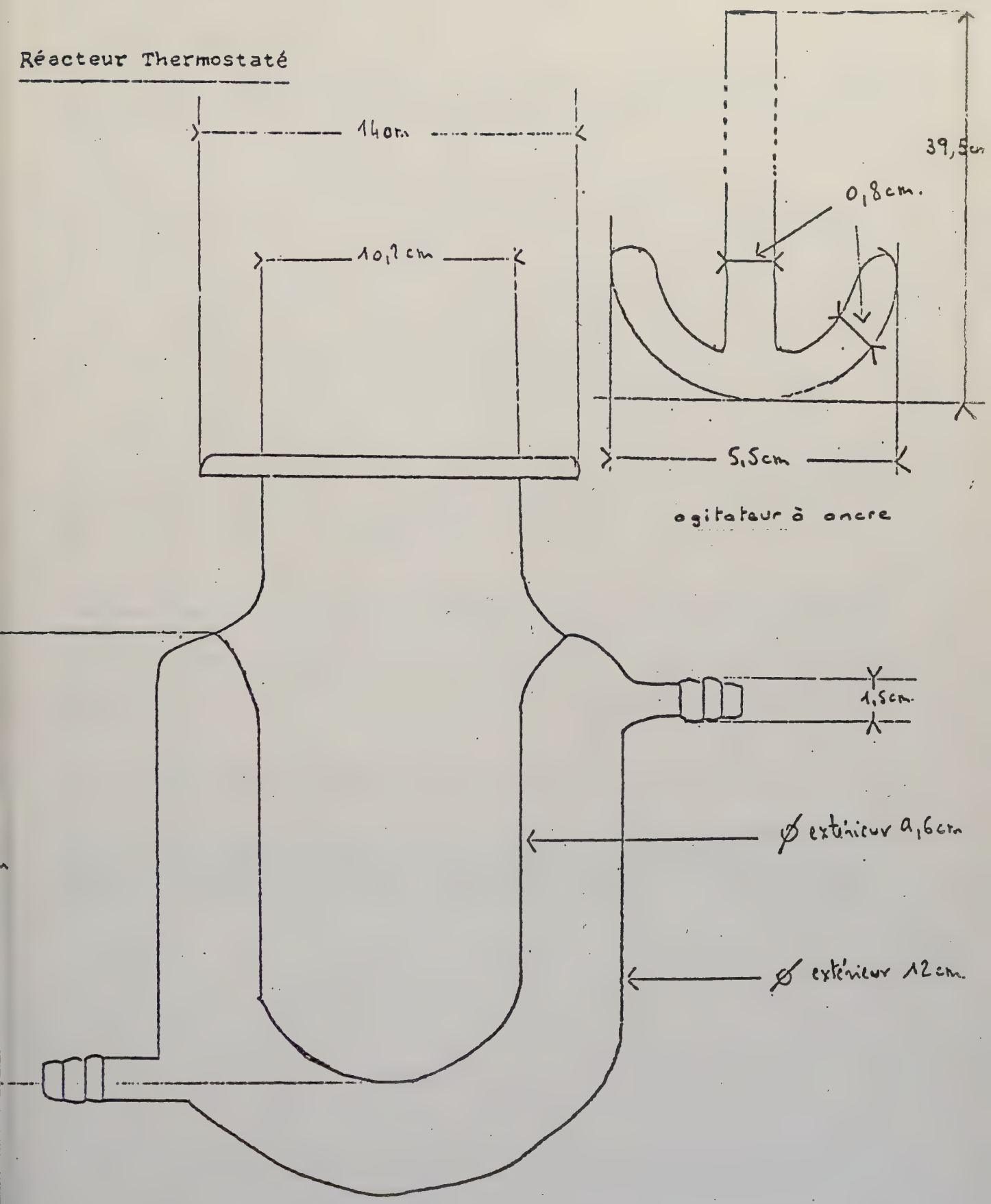
Les études de dissolution sont réalisées avec des réacteurs en verre à double paroi. Ils sont thermostatés à 37°C par circulation de fluide chaud dans la double paroi. L'agitation est réalisée par une ancre tournant à 150 tours par minute ; les extrémités de celle-ci se trouvent à 1 cm de la surface du milieu de dissolution (une étude préalable pour différentes positions de l'ancre nous a montré que cette position était la plus favorable pour l'obtention de l'homogénéité du milieu).

3.3.3.2 - Mode opératoire

- 500 ml de milieu intestinal artificiel sont versés dans le réacteur.
- Lorsque la température est stabilisée à 37°C 2 comprimés sont introduits dans le réacteur préalablement protégé de la lumière (enveloppe de papier noir).
- Des échantillons de 5 ml de milieu de dissolution sont prélevés au bout de 5 mn, 15 mn, 30 mn, 1 heure, 2 heures de dissolution. (Le volume du milieu de dissolution n'est pas rajusté).
- Les échantillons de milieu sont filtrés aussitôt après prélèvement sur membrane millipore.
  Dans le cas de l'excipient Amidon STA-Rx 1500 il est nécessaire d'opérer une préfiltration sur papier pour éviter le colmatage trop rapide de la membrane).
- La densité optique du filtrat est lue à 309 nm.
  La solution étalon est préparée de la manière suivante.
  Solution mère étalon :
  Thioclomarol 80 mg
  Ethanol 95 q.s.p. 100 mg

  Solution étalon :
  Solution mère étalon 2 ml
  Milieu intestinal artificiel q.s.p. 100 ml

Réacteur Thermostaté



Le couvercle du réacteur thermostaté comporte au minimum trois ouvertures : passage de l'agitateur - mise en place du thermomètre - passage pour prélèvement de la solution

3.3.4 - Résultats

Nous avons réalisé des études de dissolution in vitro pour les 4 fabrications par compression directe et pour celle utilisant la granulation humide (thioclomarol forcé au tamis de vide de maille 125 µ).

Pour chaque fabrication deux essais ont été réalisés :

- Les tableaux qui suivent expriment le pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps.

- Ces résultats sont transcrits sur des graphiques.

  abcisses : temps de dissolution en minutes

  ordonnées : pourcentage de thioclomarol dissous.

3.3.5 - Conclusions

Il semble exister peu de différence attribuable aux procédés technologiques dans la vitesse de dissolution in-vitro du principe actif. Cependant les comprimés à base d'Encompress Spécial libèrent le principe actif un peu plus lentement et plus progressivement.

. Le temps de délitement relativement long (15 mn) des comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500 freine un peu la dissolution du principe actif dans les premières minutes ; au bout de 5 mn le pourcentage de principe actif dissous est plus faible que celui obtenu avec les comprimés à base d'Avicel pH 102 et ceux préparés par granulation humide. Par contre à partir de 15 minutes, la dissolution est plus complète que celle des comprimés des autres lots de fabrication.

. Pour tous les lots de fabrication le principe actif contenu dans les comprimés semble se dissoudre totalement.

. Les comprimés fabriqués après granulation humide ayant donné de bons résultats thérapeutiques nous pourrions peut être en espérer de similaires avec ceux préparés par compression directe, leur vitesse de dissolution étant proche de celle obtenue pour les comprimés fabriqués par granulation humide.

- Dissolution du thioclomarol contenu dans les comprimés après fabrication -

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	34,1	38,5	36,3
15	61,5	63,7	62,6
30	82,4	81,3	81,8
60	86,7	92,2	88,2
120	100,0	101,1	100,5

Comprimés à base de lactose atomisé

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	32,6	33,7	33,1
15	56,5	53,3	54,9
30	69,6	68,5	69,0
60	84,4	86,9	85,7
120	98,9	95,6	97,3

Comprimés à base d'Encompress

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	44,6	45,2	44,9
15	76,1	82,6	79,3
30	91,3	90,2	90,7
60	96,7	98,3	97,5
120	101,1	101,1	101,1

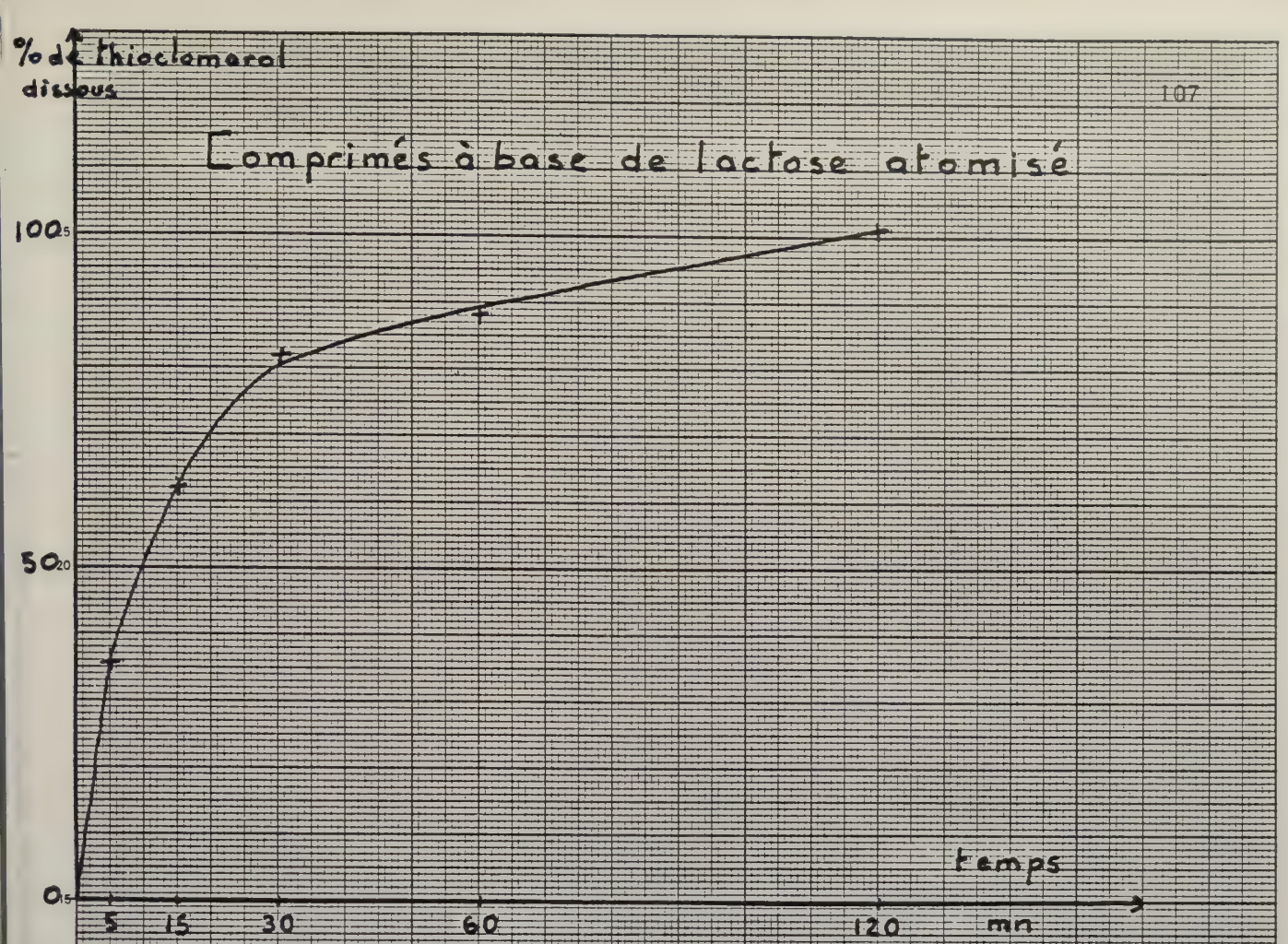
Comprimés à base d'Avicel pH 102

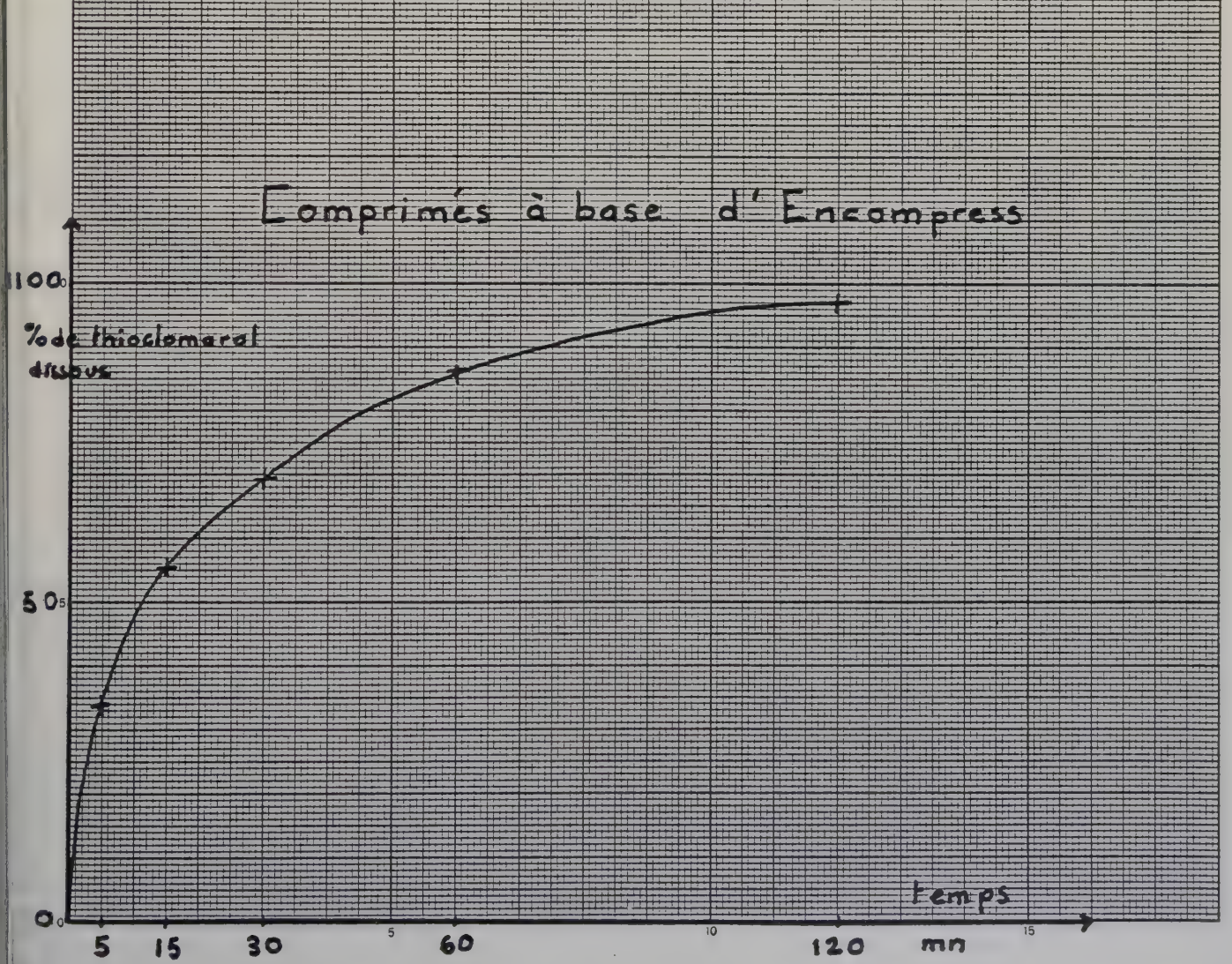
Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	40,0	40,0	40,0
15	83,3	86,6	84,9
30	97,4	99,6	98,5
60	100,6	101,8	101,2
120	100,6	100,6	100,6

Comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500

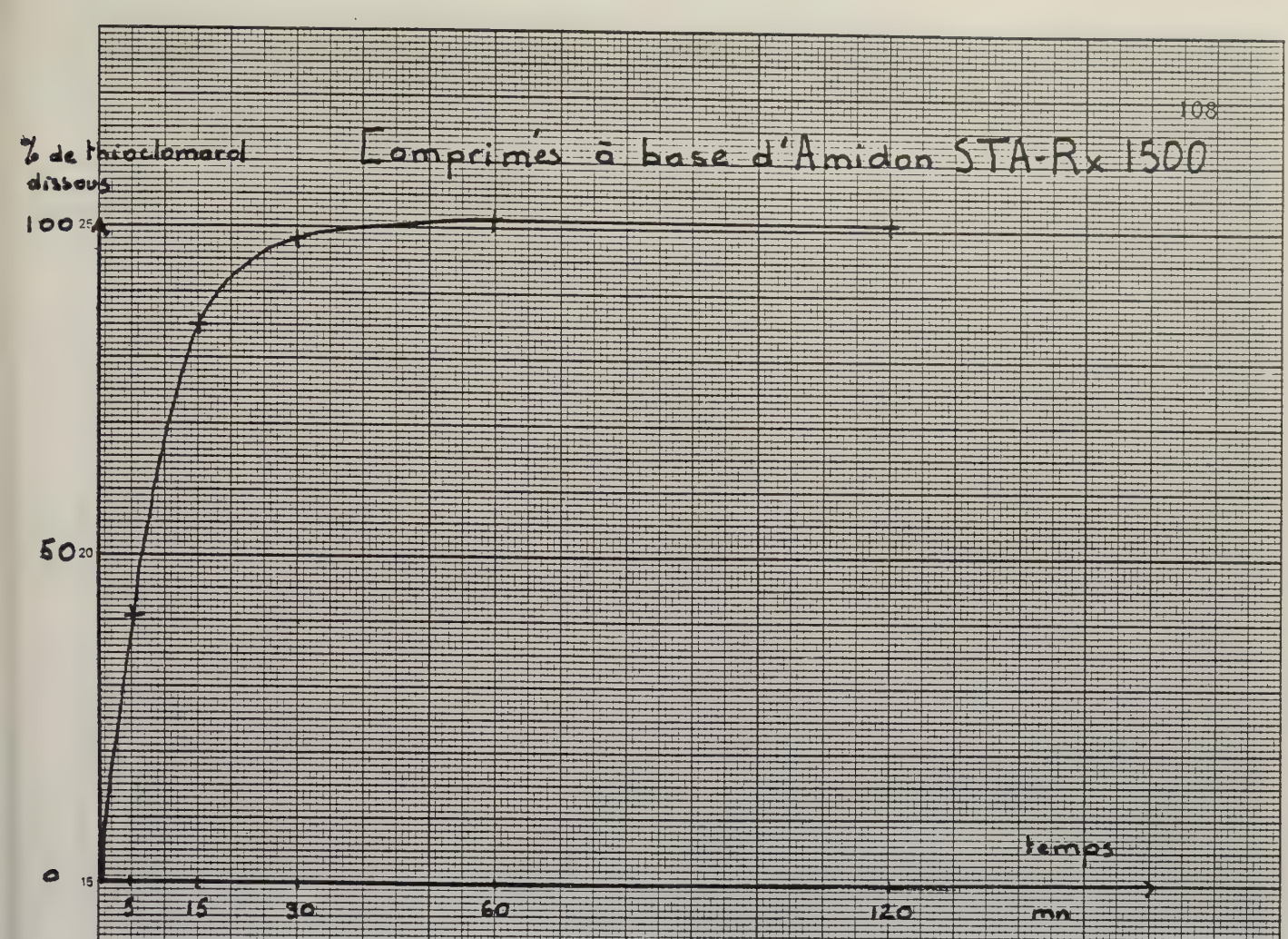
Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	41,3	45,6	43,5
15	77,2	78,3	77,7
30	91,3	87,0	89,1
60	102,2	97,8	100
120	101,5	100,6	101,1

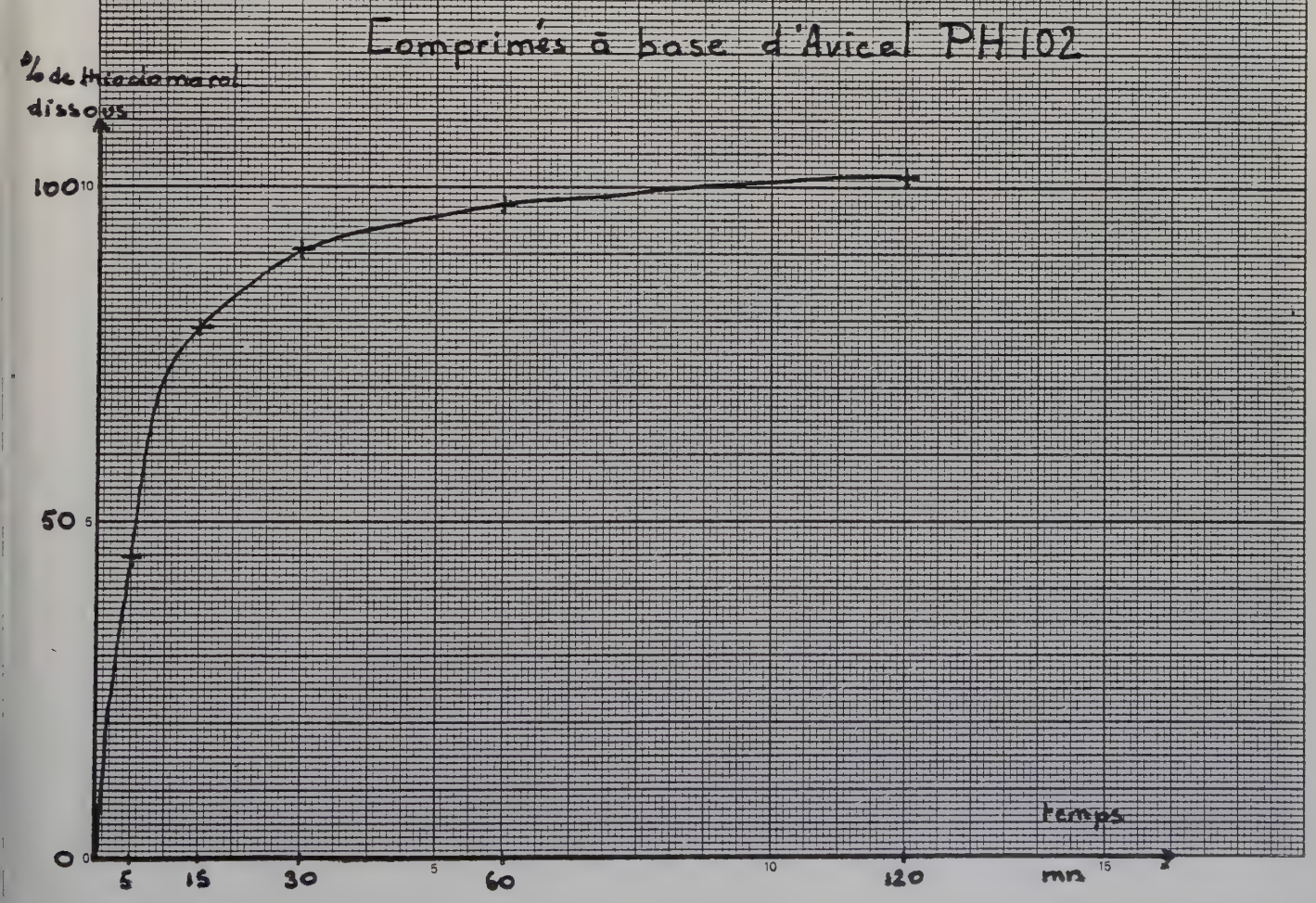
Comprimés fabriqués en utilisant la granulation humide





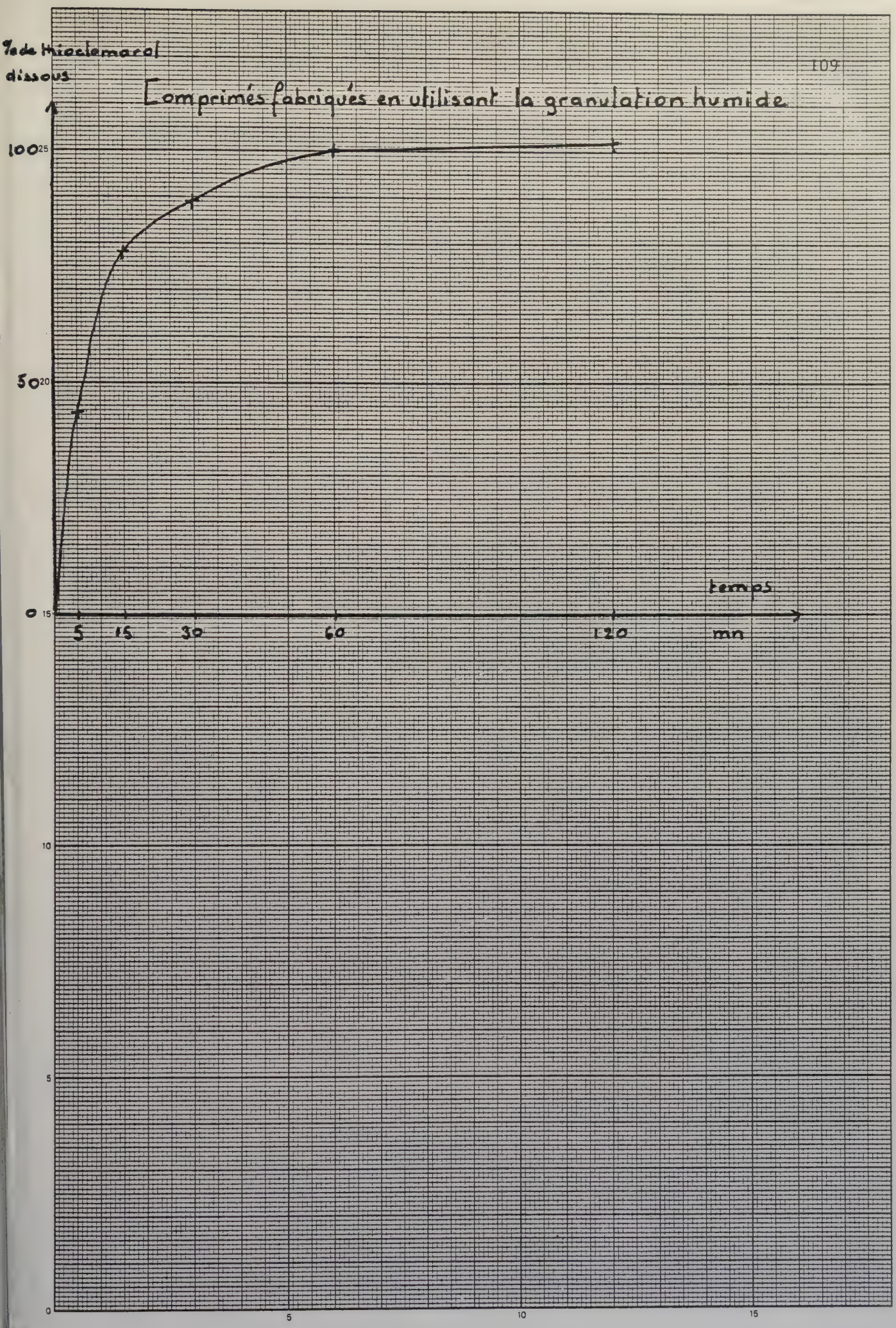
– Les Papiers Canson – France –





– Les Papiers Canson – France –

Comprimés fabriqués en utilisant la granulation humide



– Les Papiers Canson – France –

3.4 - Etude de la stabilité de la forme galénique

3.4.1 - Aspects théoriques

Il ne suffit pas qu'une préparation pharmaceutique possède de bonnes caractéristiques thérapeutiques mais encore faut-il que celles-ci demeurent dans le temps. Ainsi l'industrie pharmaceutique est tenue du point de vue légal à fournir des préparations dont la conservation soit satisfaisante. La détermination de la durée de conservation de la forme galénique et de la date de péremption posent des problèmes pratiques assez difficiles à résoudre.

Bien que la législation française ne reconnaisse que les études en temps réel la méthode dite de vieillissement accéléré nous semble pouvoir apporter des renseignements utiles.

Les méthodes de vieillisement accéléré ont été étudiées par de nombreux auteurs dont ROBERT (74). Nous donnerons seulement un très bref aperçu du principe et des applications.

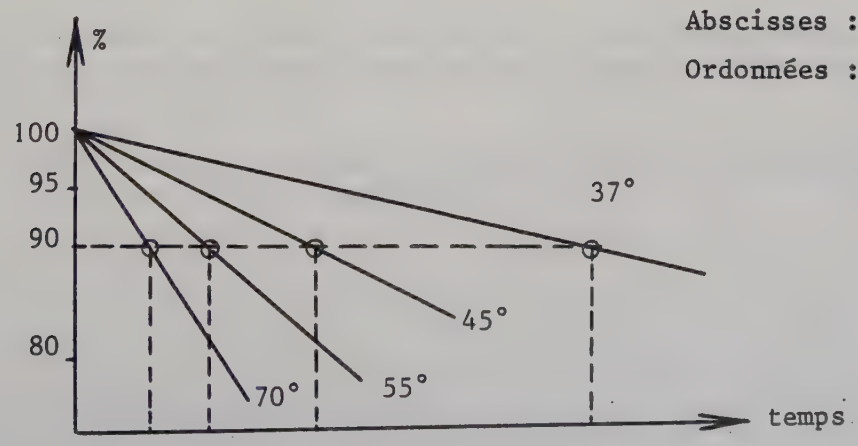
La stabilité est déterminée en appliquant à la réaction ou aux réactions qui se produisent dans la forme galénique les lois générales de la chimie reliant vitesse de réaction, durée et température (75). Cela suppose que l'on sache avec précision ce qu'il se passe chimiquement dans les préparations au cours du temps pour que l'on soit capable de préciser l'ordre des réactions impliquées. Malheureusement les préparations pharmaceutiques sont souvent complexes et les altérations, variations ne montrent pas toujours des cinétiques bien définies.

GARRET (75) a proposé une approche de la vérité en admettant que la vitesse de dégradation est une fonction de la température selon l'expression

$$\log K = f\left(\frac{1}{T}\right)$$

K étant la constante, de vitesse, T la température absolue.

Il s'agit d'une méthode graphique simple consistant à vérifier le temps nécessaire pour obtenir, à différentes températures, une baisse de titre déterminée puis à extrapoler d'après ces résultats le temps au bout duquel cette même baisse se produira à la température ordinaire. Pour cela les courbes qui peuvent être ou non linéaires, représentant la dégradation au cours du temps sont tracées pour différentes températures selon la figure 10.



Abscisses : temps

Ordonnées : pourcentages de principe actif présent dans la forme galénique

Fig. 10

D'après les différentes courbes obtenues on peut déterminer les temps nécessaires pour atteindre à chaque température une baisse donnée (10 % pour l'exemple de la figure 10).

Ces résultats seront ensuite reportés sur un graphique en coordonnées semi-logarithmiques exprimant le temps en fonction de l'inverse de la température selon la figure 11

Abscisses : inverse de la température (échelle normale)

Ordonnées : temps au bout duquel s'est produite une dégradation de x % (échelle logarthmique).

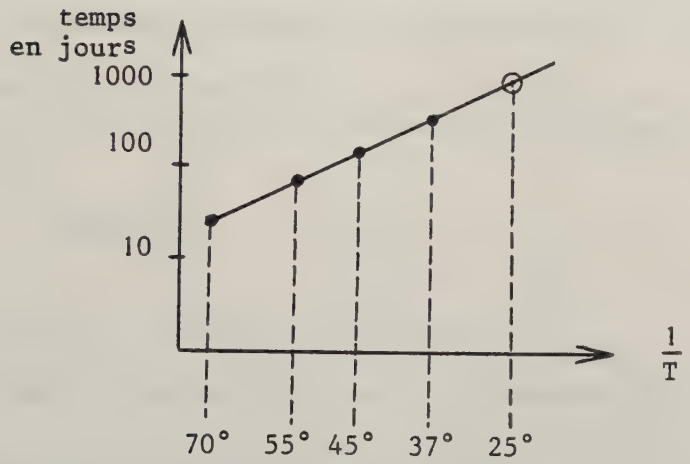


Figure 11

L'extrapolation indiquera le temps au bout duquel une même dégradation a lieu à la température ambiante (25°). Si les points ne sont pas alignés l'extrapolation à la température ordinaire sera moins précise et incertaine.

D'après KORNBLUM (77) dans les formes sèches les réactions de dégradations sont de trois types :

- solvolyse
- pyrolyse
- dégradation photolytique

Les réactions de solvolyse sont dues à l'humidité contenue dans les formes sèches : eau de cristallisation, eau amenée par les excipients, résidu du liquide de granulation.

Cet auteur propose donc que l'étude de stabilité implique les facteurs suivants : chaleur, lumière, humidité.

3.4.2 - Méthode proposée

Le principe actif en expérience étant relativement stable à l'état sec nous avons étudié les caractéristiques des comprimés conservés 4 mois dans les conditions suivantes :

- obscurité et température de 60°C
- obscurité et température de 40°C
- obscurité et température de + 4°C
- température ambiante et obscurité
- température ambiante et lumière naturelle
- température ambiante, 79 % d'humidité relative* et obscurité.

Les caractéristiques physiques et chimiques des comprimés ainsi conservés ont été déterminées suivant les méthodes précédemment décrites.

3.4.3 - Résultats

3.4.3.1 - Diamètres et épaisseurs

Les diamètres et les épaisseurs ont été mesurés au pied à coulisse.

Comprimés à base de lactose atomisé

Conservation à l'obscurité et à 60°

9,12 mm	9,14 mm	3,00 mm	3,04 mm
9,14	9,16	3,04	3,00
9,12	9,14	3,02	3,02
9,12	9,12	3,00	3,00
9,14	9,12	3,02	3,00

Moyenne 9,13 mm *Moyenne 3,01 mm*

Conservation à l'obscurité et à 40°

9,12 mm	9,16 mm	3,02 mm	3,02 mm
9,12	9,14	3,00	3,00
9,14	9,12	3,00	3,04
9,12	9,14	3,02	3,02
9,12	9,16	3,00	3,00

Moyenne 9,13 mm *Moyenne 3,01 mm*

---

* Obtention : solution saturée de sulfate d'ammonium.

Conservation à l'obscurité et à 4°

9,12 mm	9,16 mm	3,00 mm	3,04 mm
9,12	9,14	3,00	3,00
9,14	9,16	3,02	3,00
9,14	9,14	3,00	3,04
9,14	9,12	3,02	3,02

Moyenne 9,14 mm *Moyenne 3,01 mm*

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

9,12 mm	9,12 mm	3,00 mm	3,00 mm
9,12	9,12	3,00	3,04
9,12	9,12	3,02	3,02
9,14	9,12	3,04	3,00
9,12	9,12	3,02	3,00

Moyenne 9,12 mm *Moyenne 3,01 mm*

Conservation à la température ambiante et à la lumière

9,12 mm	9,14 mm	3,00 mm	3,00 mm
9,14	9,12	3,02	3,00
9,14	9,14	3,02	3,02
9,14	9,14	3,00	3,04
9,12	9,12	3,00	3,02

Moyenne 9,13 mm *Moyenne 3,01 mm*

Conservation à la température ambiante, 79 % d'humidité relative et obscurité

9,16 mm	9,14 mm	3,02 mm	3,02 mm
9,12	9,14	3,03	3,01
9,14	9,14	3,01	3,02
9,16	9,14	3,01	3,03
9,12	9,12	3,02	3,02

Moyenne 9,14 mm *Moyenne 3,02 mm*

Comprimés à base d'Encompress spécial

Conservation à l'obscurité et à 60°

8,46 mm	8,58 mm	2,96 mm	2,94 mm
8,52	8,60	2,92	2,92
8,48	8,56	2,88	2,94
8,46	8,62	2,90	2,96
8,44	8,58	2,92	2,92

Moyenne 8,53 mm *Moyenne 2,93 mm*

Conservation à l'obscurité et à 40°

8,18 mm	8,16 mm	2,70 mm	2,70 mm
8,16	8,18	2,68	2,70
8,14	8,20	2,70	2,70
8,16	8,16	2,70	2,68
8,22	8,18	2,68	2,70

Moyenne 8,17 mm *Moyenne 2,69 mm*

Conservation à l'obscurité et à 4°

8,14 mm	8,12 mm	2,66 mm	2,66 mm
8,12	8,12	2,64	2,68
8,14	8,14	2,70	2,70
8,14	8,14	2,66	2,66
8,12	8,12	2,68	2,68

Moyenne 8,13 mm *Moyenne 2,67 mm*

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

8,12 mm	8,12 mm	2,66 mm	2,64 mm
8,12	8,14	2,66	2,64
8,14	8,12	2,66	2,64
8,22	8,16	2,64	2,62
8,14	8,14	2,62	2,64

Moyenne 8,14 mm *Moyenne 2,64 mm*

Conservation à la température ambiante
et à la lumière

8,14 mm	8,12 mm	2,64 mm	2,70 mm
8,12	8,22	2,70	2,68
8,14	8,16	2,68	2,70
8,14	8,18	2,66	2,68
8,12	8,12	2,68	2,66

Moyenne 8,15 mm *Moyenne 2,68 mm*

Conservation à la température ambiante,
79 % d'humidité relative et obscurité

8,22 mm	8,22 mm	2,74 mm	2,74 mm
8,20	8,28	2,72	2,74
8,18	8,24	2,74	2,72
8,18	8,22	2,74	2,76
8,20	8,24	2,72	2,74

Moyenne 8,22 mm *Moyenne 2,74 mm*

Comprimés à base d'Avicel pH 102

Conservation à l'obscurité et à 60°

9,12 mm	9,16 mm	2,92 mm	2,92 mm
9,14	9,08	2,92	2,90
9,10	9,12	2,96	2,90
9,08	9,10	2,90	2,96
9,10	9,12	2,90	2,94

Moyenne 9,11 mm *Moyenne 2,92 mm*

Conservation à l'obscurité et à 40°

9,22 mm	9,16 mm	2,90 mm	2,90 mm
9,12	9,24	2,88	2,88
9,14	9,14	2,86	2,90
9,16	9,12	2,88	2,86
9,12	9,14	2,90	2,90

Moyenne 9,16 mm *Moyenne 2,89 mm*

Conservation à l'obscurité et à 4°

9,14 mm	9,12 mm	2,92 mm	2,96 mm
9,12	9,16	2,94	2,92
9,14	9,12	2,92	2,94
9,14	9,14	2,92	2,94
9,14	9,14	2,92	2,92

Moyenne 9,14 mm *Moyenne 2,93 mm*

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

9,24 mm	9,22 mm	2,86 mm	2,90 mm
9,18	9,20	2,84	2,86
9,20	9,22	2,86	2,86
9,24	9,16	2,88	2,90
9,20	9,20	2,90	2,88

Moyenne 9,21 mm *Moyenne : 2,88 mm*

Conservation à la température ambiante et à la lumière

9,12 mm	9,12 mm	3,00 mm	2,96 mm
9,14	9,14	2n92	2,92
9,14	9,14	2,94	2,94
9,12	9,14	2,94	2,96
9,14	9,12	2,96	2,96

Moyenne 9,13 mm *Moyenne 2,95 mm*

Conservation à la température ambiante, 79 % d'humidité relative et obscurité

9,14 mm	9,16 mm	2,92 mm	2,92 mm
9,12	9,14	2,96	2,92
9,16	9,12	2,94	2,92
9,12	9,14	2,92	2,92
9,14	9,14	2,94	2,94

Moyenne 9,14 mm *Moyenne : 2,93 mm*

Comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500

Conservation à l'obscurité et à 60°

9,04 mm	9,02 mm	3,02 mm	3,02 mm
9,02	9,04	3,04	3,06
9,02	9,04	3,06	3,04
9,02	9,02	3,06	3,04
9,04	9,02	3,06	3,06

Moyenne 9,03 mm *Moyenne 3,05 mm*

Conservation à l'obscurité et à 40°

9,06 mm	9,16 mm	3,04 mm	3,02 mm
9,04	9,18	3,00	3,04
9,06	9,08	3,06	3,10
9,04	9,08	3,00	3,08
9,06	9,06	3,08	3,02

Moyenne 9,08 *Moyenne 3,04 mm*

Conservation à l'obscurité et à 4°

9,12 mm	9,16 mm	3,00 mm	3,02 mm
9,12	9,12	3,02	3,02
9,12	9,12	3,02	3,02
9,14	9,12	3,00	3,00
9,12	9,14	3,02	3,04

Moyenne 9,13 mm *Moyenne 3,02 mm*

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

9,12 mm	9,18 mm	3,06 mm	3,02 mm
9,16	9,12	3,06	3,06
9,14	9,12	3,04	3,02
9,12	9,14	3,04	3,00
9,16	9,12	3,04	3,04

Moyenne 9,14 mm *Moyenne 3,04 mm*

Conservation à la température ambiante
et à la lumière

9,14 mm	9,12 mm	3,00 mm	3,02 mm
9,16	9,14	3,02	3,04
9,16	9,18	3,02	3,02
9,12	9,14	3,00	3,04
9,14	9,18	3,00	3,04

Moyenne 9,15 mm *Moyenne 3,02 mm*

Conservation à la température ambiante
79 % d'humidité relative et obscurité

9,34 mm	9,34 mm	3,32 mm	3,22 mm
9.32	9,36	3,24	3,22
9,32	9,34	3,24	3.18
9.34	9.34	3.22	3.26
9.34	9,34	3.22	3,22

Moyenne 9,34 mm *Moyenne 3.23 mm*

<u>Comprimés fabriqués en utilisant la granulation humide</u>

Conservation à l'obscurité et à 60°

9,12 mm	9,12 mm	2,96 mm	2,94 mm
9,12	9,14	2,92	2,92
9,12	9,12	2,88	2,94
9,12	9,14	2,90	2,96
9,12	9,12	2,92	2,92

Moyenne 9,12 mm *Moyenne 2,93 mm*

Conservation à l'obscurité et à 40°

9,12 mm	9,14 mm	2,70 mm	2,70 mm
9,12	9,12	2,68	2,70
9,14	9,12	2,70	2,70
9,14	9,12	2,70	2,68
9,12	9,12	2,68	2,70

Moyenne 9,13 mm *Moyenne 2,69 mm*

Conservation à l'obscurité et à 4°

9,12 mm	9,12 mm	2,66 mm	2,66 mm
9,12	9,14	2,64	2,68
9,12	9,12	2,70	2,70
9,14	9,12	2,66	2,66
9,12	9,14	2,68	2,68

Moyenne 9,13 mm *Moyenne 2,67 mm*

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

9,12 mm	9,14 mm	2,66 mm	2,64 mm
9,12	9,14	2,66	2,64
9,12	9,12	2,66	2,64
9,14	9,14	2,64	2,62
9,12	9,12	2,62	2,64

Moyenne 9,13 mm *Moyenne 2,64 mm*

Conservation à la température ambiante, 79 % d'humidité relative et obscurité

9,12 mm	9,14 mm	2,74 mm	2,74 mm
9,12	9,14	2,72	2,74
9,12	9,12	2,74	2,72
9,14	9,14	2,74	2,76
9,12	9,12	2,72	2,74

Moyenne 9,13 mm *Moyenne 2,74 mm*

On peut ainsi constater que :

Le diamètre et l'épaisseur des comprimés à base de lactose atomisé et d'Avicel PH 102 n'ont pas changé de façon significative après 4 mois de conservation. Il n'en est pas de même pour ceux à base d'Encompress spécial qui ont subi une augmentation de volume lorsqu'ils sont conservés à température élevée (60°) ou à l'humidité. Il en est de même pour ceux à base d'Amidon STA-Rx 1500 lorsqu'ils sont conservés à l'humidité. L'épaisseur des comprimés fabriqués en utilisant la granulation humide augmente lorsqu'on les conserve à 60°C.

3.4.3.2 - Dureté et délitement

Comprimés à base de lactose atomisé

Conservation à l'obscurité et à 60°

11,2	11,1	Délitement : 12 à 13 mn
11,1	12,0	
12,4	13,6	
11,5	11,2	
11,4	10,5	

Moyenne : 11,6 kg

Conservation à l'obscurité et à 40°

11,5	11,4	Délitement : 12 à 13 mn
9,3	10,6	
10,6	11,3	
10,4	8,9	
11,6	11,2	

Moyenne : 10,7 kg

Conservation à l'obscurité et à 4°

10,6	10,3	Délitement : 12 mn 30
11,9	11,7	
13,2	10,7	
8,2	10,4	
12,1	8,9	

Moyenne : 10,8 kg

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

11,3	9,7	Délitement : 12 à 12 mn 30
9,2	8,0	
11,6	10,3	
10,7	14,0	
10,8	11,0	

Moyenne : 10,7 kg

Conservation à la température ambiante et à la lumière

12,8	11,4	Délitement : 12 mn 30
12,2	10,2	
11,4	10,7	
12,0	9,2	
10,6	8,8	

Moyenne : 10,9 kg

Conservation à la température ambiante,
79 % d'humidité relative et obscurité

12,7	13,7	Délitement : 12 mn 15 à 12 mn 45
14,0	14,4	
11,5	13,8	
12,4	12,8	
14,8	10,0	

Moyenne : 13,0 kg

Comprimés à base d'Encompress spécial

Conservation à l'obscurité et à 60°

0	1,6	Délitement : supérieur à 1 h comprimés intact
0	1,3	
1,4	2,0	
1,1	1,7	
1,0	2,0	

Moyenne : 1,2 kg

Conservation à l'obscurité et à 40°

5,0	6,0	Délitement : 19 mn ; 1 heure supérieur à 1 heure
5,4	5,6	
5,6	6,0	
5,1	5,3	
5,0	5,8	

Moyenne 5,5 kg

Conservation à l'obscurité et à 4°

7,6	7,4	Délitement : quelques particules restent dans le panier après 3 mn
7,4	6,4	
7,1	7,0	
8,0	7,2	
7,4	7,5	

Moyenne 7,3 kg

Conservation à la température ambiante
et à l'obscurité

7,3	7,6	Délitement : 9 à 20 mn
7,3	7,1	
7,5	6,7	
7,2	7,5	
7,1	7,2	

Moyenne : 7,25 kg

Conservation à la température ambiante
et à la lumière

7,8	7,7	Délitement : quelques particules restent dans le panier après 3 mn
8,2	7,6	
7,5	7,5	
6,4	7,2	
7,4	7,5	

Moyenne : 7,5 kg

Conservation à la température ambiante, 79 %
d'humidité relative et obscurité

3,4	2,8	Délitement : environ 1 heure
2,2	2,4	
2,8	2,7	
2,1	2,8	
2,4	2,8	

Moyenne 2,6 kg

Comprimés à base d'Avicel pH 102

Conservation à l'obscurité et à 60°

6,6	6,8	Délitement : 13 à 14 mn
6,0	6,2	
6,4	5,8	
6,1	6,2	
6,3	6,2	

Moyenne : 6,3 kg

Conservation à l'obscurité et à 40°

7,4	6,5	Délitement : 1 à 2 mn
7,2	6,8	
6,8	6,8	
7,4	7,0	
6,6	6,8	

Moyenne : 6,9 kg

Conservation à l'obscurité et à 4°

7,0	6,6	Délitement : 1 à 2 mn
6,8	6,8	
6,7	6,8	
6,5	6,6	
6,6	6,8	

Moyenne : 6,7 kg

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

6,9	6,7	Délitement : 1 à 2 mn
7,3	6,9	
6,8	6,9	
7,2	7,2	
7,0	7,1	

Moyenne : 7,0 kg

Conservation à la température ambiante
et à la lumière

7,3	5,9	Délitement : 1 à 2 mn
7,3	7,0	
7,2	7,4	
7,4	6,9	
7,0	6,7	

Moyenne : 7,0 kg

Conservation à la température ambiante
79 % d'humidité relative et obscurité

5,3	5,1	Délitement : 3 à 4 mn
5,2	5,2	
5,2	5,2	
5,3	4,9	
5,1	5,1	

Moyenne : 5,2 kg

<u>Comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500</u>

Conservation à l'obscurité et à 60°

5,2	5,4	Délitement : 22 à 23 mn
5,5	5,2	
5,8	5,7	
5,5	6,0	
5,8	6,7	

Moyenne : 5,6 kg

Conservation à l'obscurité et à 40°

7,7	7,3	Délitement : 22 à 23 mn
7,4	7,4	
7,1	7,4	
7,3	7,1	
7,6	7,2	

Moyenne : 7,35 kg

Conservation à l'obscurité et à 4°

8,3	8,3	Délitement : 18 à 20 mn
8,6	8,2	
8,5	8,3	
8,2	7,9	
8,2	8,2	

Moyenne : 8,3 kg

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

8,6	8,6	Délitement : 22 mn
9,0	8,6	
8,8	7,8	
8,7	8,6	
8,5	8,4	

Moyenne : 8,6 kg

Conservation à la température ambiante et à la lumière

8,4	8,3	Délitement : 20 à 22 mn
8,2	8,6	
7,9	8,8	
8,1	8,1	
8,0	8,4	

Moyenne : 8,3 kg

Conservation à la température ambiante, 79 % d'humidité relative et obscurité

4,3	3,9	Délitement : 18 mn
3,7	4,4	
3,6	4,2	
3,5	3,3	
3,7	3,9	

Moyenne : 3,85 kg

Comprimés fabriqués en utilisant la granulation humide

Conservation à l'obscurité et à 60°

5,6	7,0	Délitement : 4 à 5 mn
5,8	6,3	
5,6	6,0	
6,0	5,6	
6,4	6,1	

Moyenne : 6,0 kg

Conservation à l'obscurité et à 40°

5,4	7,3	Délitement : 10 à 11 mn
7,6	6,4	
8,6	7,3	
6,9	7,4	
7,7	8,0	

Moyenne : 7,3 kg

Conservation à l'obscurité et à 4°

10	8,7	Délitement : 5 à 6 mn
9,6	9,8	
8,2	8,6	
8,7	7,2	
6,5	10,3	

Moyenne : 8,8 kg

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

10,8	7,2	Délitement : 5 à 6 mn
6,2	8,9	
9,9	8,9	
8,2	8,2	
9,7	5,8	

Moyenne : 8,4 kg

Conservation à la température ambiante
et à la lumière

8,3	7	Délitement : 2 à 3 mn
10,6	10,4	
10	9,3	
10	10	
8,3	7,4	

Moyenne 9,1 kg

Conservation à la température ambiante,
79 % d'humidité relative et obscurité.

6,8	6,6
5,8	6,0
6,7	5,8
7,8	8,3
4,4	6,1

Moyenne : 6,4 kg

- Remarques et observations

. La dureté des comprimés à base d'Encompress est très affectée par la température et l'humidité. Un temps de délitement supérieur à 45 mn confirme cette observation. Des constatations voisines ont été faites lorsque l'acide alginique est employé (41). Il faut noter que ces comprimés ne sont donc plus conformes aux normes imposées par la Pharmacopée Française, IX ed.

La dureté des comprimés des autres fabrications est moins affectée par le vieillissement.

Elle subit quelques variations mais reste suffisante. Celle des comprimés à base de lactose atomisé et d'Amidon STA-Rx 1500 augmente légèrement alors que pour les comprimés à base d'Avicel pH 102 et pour ceux fabriqués en utilisant la granulation humide elle diminue sensiblement. Quelques variations sont dues aux conditions de conservation. On observe une diminution de dureté plus accentuée pour les comprimés à base d'Avicel pH 102 et d'Amidon STA-Rx 1500 à l'humidité et pour ceux d'amidon conservés à 60°C.

. Les temps de délitement ont subi des variations légères sauf pour la fabrication à base d'Encompress (phénomène déjà signalé).

3.4.3.3 - Poids des comprimés après conservation

Comprimés à base de lactose atomisée

Conservation à l'obscurité et à 60°

249,8 mg	250,9 mg	
249,9	244,4	Moyenne : 249,0 mg
247,8	249,4	
253,0	251,9	Ecarts maximums à la moyenne
250,4	248,0	- 1,60 %
246,5	249,6	+ 1,16 %
249,2	246,7	
251,6	248,4	
249,1	249,8	
248,1	245,8	

Conservation à l'obscurité et à 40°

247,8 mg	249,5 mg	
247,7	247,0	Moyenne : 248,6 mg
248,3	248,8	
251,3	250,6	Ecarts maximums à la moyenne
250,1	248,3	- 1,33 %
247,8	248,2	+ 1,21 %
247,6	245,3	
246,4	250,9	
247,6	248,0	
249,1	251,6	

Conservation à l'obscurité et à 4°

250,9 mg	250,2 mg	
250,4	248,7	Moyenne : 249,7 mg
247,9	250,5	
249,3	250,6	Ecarts maximums à la moyenne
249,1	250,3	+ 0,88 %
249,8	249,0	- 0,99 %
251,9	248,7	
247,2	251,3	
248,4	248,2	
250,1	250,8	

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

248,3 mg	250,1 mg	
250,8	251,4	Moyenne : 249,9 mg
251,3	248,3	
248,5	251,2	Ecarts maximums à la moyenne
249,8	248,1	- 1,27 %
251,7	248,3	+ 0,88 %
250,3	246,7	
251,6	250,1	
249,1	249,4	
252,1	250,4	

Conservation à la température ambiante et à la lumière

252,7 mg	251,1 mg	
252,4	248,7	Moyenne : 249,7 mg
248,0	246,3	
251,8	249,6	Ecarts maximums à la moyenne
252,0	247,9	- 1,35 %
251,0	250,5	+ 1,20 %
247,7	249,8	
248,7	250,5	
248,5	246,8	
248,7	250,7	

Conservation à la température ambiante,
79 % d'humidité relative et obscurité

253,0 mg	254,2 mg	
254,8	253,5	Moyenne : 254,3 mg
255,4	255,1	
254,7	253,9	Ecarts maximums à la moyenne
252,6	257,5	- 0,66 %
255,7	254,6	+ 1,26 %
254,6	253,7	
254,2	253,8	

Comprimés à base d'Encompress spécial

Conservation à l'obscurité et à 60°

213,1 mg	213,9 mg	
211,7	212,8	Moyenne : 211,2 mg
215,6	209,1	
210,5	212,3	Ecarts maximums à la moyenne
208,7	210,0	- 1,22 %
214,7	209,7	+ 2,09 %
209,6	208,7	
210,5	211,9	
208,6	212,8	
209,2	210,1	

Conservation à l'obscurité et à 40°

228,0 mg	238,3 mg	
326,1	232,2	Moyenne : 236,6 mg
233	238,4	
235,5	233,9	Ecarts maximums à la moyenne
239,9	242,0	- 2,30 %
239,1	238,6	+ 2,72 %
233,7	237,6	
236,2	241,3	
238,5	231,1	
234,7	243,0	

Conservation à l'obscurité et à 4°

254,4 mg	250,8 mg	
246,9	248,2	Moyenne : 249,4 mg
247,4	249,4	
247,0	252,7	Ecarts maximums à la moyenne
249,7	247,7	- 1,60 %
252,7	251,1	+ 1,33 %
249,1	252,0	
247,1	252,5	
248,5	248,0	
250,6	250,7	

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

251,4 mg	247,6 mg	
246,7	250,2	Moyenne : 248,7 mg
247,1	247,7	
246,9	250,4	Ecarts maximums à la moyenne
245,3	247,0	- 1,35 %
249,5	249,4	+ 1,70 %
252,9	250,0	
251,8	249,3	
245,4	245,4	
249,8	249,5	

Conservation à la température ambiante et à la lumière

245,5 mg	250,2 mg	
250,3	246,4	Moyenne : 248,3 mg
246,6	250,2	
247,6	245,9	Ecarts maximums à la moyenne
252,2	246,2	- 1,32 %
250,7	247,4	+ 1,58 %
245,0	246,0	
250,5	250,1	
249,8	248,9	
245,7	250,4	

Conservation à la température ambiante
79 % d'humidité relative et obscurité

253,4 mg	246,8 mg	
252,8	246,7	Moyenne : 250,2 mg
250,5	252,7	
253,5	251,1	Ecarts maximums à la moyenne
249,5	248,7	- 1,58 %
253,1	248,3	+ 2,13 %
247,0	249,8	
246,2	248,7	
255,5	252,4	
247,3	249,3	

Comprimés à base d'Avicel pH 102

Conservation à l'obscurité et à 60°

245,7 mg	247,6 mg	
243,8	246,0	Moyenne : 246,7 mg
246,9	245,2	
246,0	246,1	Ecarts maximums à la moyenne
245,3	245,8	- 1,17 %
246,3	246,3	+ 1,55 %
245,3	249,4	
247,9	246,6	
247,7	250,5	
248,0	247,2	

Conservation à l'obscurité et à 40°

247,8 mg	246,8 mg	
247,1	249,4	Moyenne : 246,9 mg
251,3	245,6	
247,4	247,3	Ecarts maximums à la moyenne
245,3	245,2	- 1,90 %
247,8	248,7	+ 1,78 %
246,6	246,9	
247,5	245,7	
246,8	245,9	
242,2	246,8	

Conservation à l'obscurité et à 4°

250,9 mg	247,5 mg	
249,0	250,1	Moyenne : 249,3 mg
250,3	248,9	
247,9	250,3	Ecarts maximums à la moyenne
250,7	247,5	- 0,79 %
249,3	249,5	+ 0,65 %
249,5	247,3	
249,7	250,9	
249,9	249,1	
248,1	249	

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

247,5 mg	248,7 mg	
249,1	250,1	Moyenne : 248,7 mg
249,1	247,3	
249,7	248,3	Ecarts maximums à la moyenne
249,5	249,5	- 0,68 %
248,4	248,5	+ 0,56 %
250,0	248,8	
249,1	247,0	
248,5	249,3	
248,9	247,4	

Conservation à la température ambiante et à la lumière

249,0 mg	249,3 mg	
248,6	249,6	Moyenne : 248,6 mg
247,5	251,6	
250,0	246,8	Ecarts maximums à la moyenne
247,9	247,6	- 1,45 %
248,3	249,8	+ 0,76 %
249,4	246,3	
249,8	247,8	
249,4	250,5	
245,0	248,7	

Conservation à la température ambiante,
79 % d'humidité relative et obscurité

250,6 mg	249,1 mg	
249,8	248,9	Moyenne 250,4 mg
251,3	250,8	
251,8	250,3	Ecarts maximums à la moyenne
249,8	249,7	- 0,68 %
249,8	248,7	+ 0,56 %
250,9	251,7	
248,7	252,6	
250,9	252,1	
250,7	249,7	

Comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500

Conservation à l'obscurité et à 60°

234,8 mg	235,3 mg	
236,9	237,8	Moyenne : 236,[illegible] mg
234,8	232,5	
234,6	238,3	Ecarts maximuns à la moyenne
253,6	234,9	- 2,08 %
231,7	231,1	+ 7,46 %
236,2	235,2	
233,9	237,2	
237,7	231,9	
237,6	234,0	

Conservation à l'obscurité et à 40°

239,1 mg	238,1 mg	
240,5	255,6	Moyenne : 241,4 mg
238,7	240,4	
244,8	235,3	Ecarts maximums à la moyenne
239,3	241,4	- 2,53 %
243,3	239,6	+ 5,88 %
247,4	241,3	
239,7	237,9	
241,5	237,4	
243,5	243,2	

Conservation à l'obscurité et à 4°

243,9 mg	249,6 mg	
253,6	246,5	Moyenne : 248,5 mg
247,1	246,8	
261,2	248,5	Ecarts maximums à la moyenne
250,2	253,1	- 3,30 %
246,3	246,7	+ 2,06 %
246,2	249,3	
240,3	244,1	
251,3	143,3	
250,3	251,5	

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

249,5 mg	247,6 mg	
243,6	249,1	Moyenne : 248,9 mg
247,9	247,4	
255,3	243,8	Ecarts maximums à la moyenne
251,1	250,6	- 2,13 %
261,4	244,3	+ 2,57 %
246,4	252,2	
251,8	248,1	
251,4	245,1	
244	248,4	

Conservation à la température ambiante et à la lumière

246,8 mg	249,8 mg	
245,0	249,8	Moyenne : 247,6 mg
252,6	246,6	
248,0	245,5	Ecarts maximums à la moyenne
249,7	251,1	- 1,98 %
243,0	255,7	+ 3,27 %
244,2	251,2	
246,8	249,0	
242,7	245,4	
243,7	245,5	

Conservation à la température ambiante
79 % d'humidité relative et obscurité

258,3 mg	257,2 mg	
254,3	256,5	Moyenne : 256,3 mg
257,8	252,4	
259,6	258,7	Ecarts maximums 256,3 %
255,0	250,8	- 1,95 %
259,3	257,8	+ 1,17 %
256,2	258,7	
251,9	251,3	
256,8	258,6	
256,8	257,4	

Comprimés fabriqués en utilisant la granulation humide

Conservation à l'obscurité et à 60°

248,1 mg	248,9 mg	
247,8	245,1	Moyenne : 246,5 mg
245,0	248,2	
247,0	244,5	Ecarts maximums à la moyenne
246,9	246,3	- 1,70 %
249,0	245,8	+ 1,41 %
242,3	245,3	
250,0	247,5	
245,4	244,5	
247,0	244,5	

Conservation à l'obscurité et à 40°

249,4 mg	250,2 mg	Moyenne : 249,1 mg
250,1	252,0	
248,3	245,4	Ecarts maximums à la moyenne
254,8	249,0	- 1,53 %
245,9	250,3	+ 2,28 %
250,7	250,2	
250,2	247,9	
249,1	245,5	
252,2	245,3	
245,8	250,0	

Conservation à l'obscurité et à 4°

246,9 mg	250,2 mg	
248,2	250,7	Moyenne : 250,8 mg
251,2	256,9	
250,6	248,2	Ecarts maximums à la moyenne
252,9	253,7	- 1,83 %
249,4	250,9	+ 2,43 %
253,0	251,0	
247,6	249,1	
255,5	252,5	
246,2	252,1	

Conservation à la température ambiante et à l'obscurité

246,9 mg	251,6 mg	
248,4	248,5	Moyenne : 250,5 mg
255,1	253,2	
246,8	249,9	Ecarts maximums à la moyenne
249,6	251,3	- 1,92 %
245,7	249,9	+ 1,84 %
251,3	254,8	
253,1	246,4	
253,0	250,0	
252,6	252,6	

Conservation à la température ambiante et à la lumière

252,2 mg	248,5 mg	
255,6	249,8	Moyenne : 250,7 mg
252,7	249,7	
251,0	247,2	Ecarts maximus à la moyenne
249,7	248,5	- 1,64 %
246,6	258,2	+ 2,99 %
251,9	252,0	
247,4	249,7	
251,3	249,5	
249,1	252,8	

Conservation à la température ambiante
79 % d'humidité relative et obscurité

250,7 mg	252,4 mg	
252,5	254,4	Moyenne : 253,1 mg
253,4	256,2	
248,3	252,6	Ecarts maximums à la moyenne
253,6	256,2	- 2,18 %
254,1	255,0	+ 1,22 %
255,3	247,7	
252,8	252,3	
253,7	253,3	
255,1	252,5	

- Remarques et observations

Le poids des comprimés à base d'Encompress diminue de façon notable avec la chaleur (40° et 60°C). La diminution est plus légère pour les comprimés à base d'Avicel pH 102, d'Amidon STA-Rx 1500, et ceux préparés par granulation humide.

Nous avons relevé une augmentation de poids pour les comprimés à base de lactose atomisé, d'Amidon STA-Rx 1500 et ceux préparés par granulation humide lorsqu'ils sont conservés à l'humidité.

3.4.3.4 - Teneur en principe actif

3.4.3.4.1 - Analyse qualitative du thioclomarol dans les comprimés

Avant conservation et après conservation dans les différentes conditions, les comprimés des différentes fabrications ont été soumis à un test d'identification du principe actif.

O Principe

Chromatographie sur couche mince

O Technique

. absorbant : gel de silice fluorescent sous lumière Ultra-violette (254 nm) épaisseur 0,25 mm.

. solvant : Toluène saturé en acide formique.

L'atmosphère de la cuve doit être soigneusement sursaturée en vapeur de solvant au moyen d'un garnissage intérieur de papier filtre.

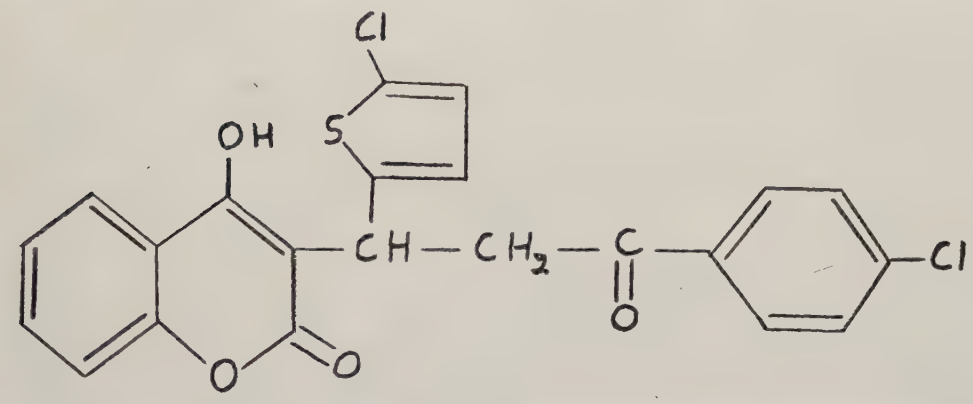
. Dépôts :

+ Solution acétonique de thioclomarol
  Matière première 1g/100 ml ..... 10 µl

+ Solution acétonique de précurseur
  Cétonique* ..... 2 µl

+ Solution extractive acétonique
  des comprimés ..... 10 µl

*



La solution extractive est obtenue de la manière suivante :

5 comprimés sont broyés au mortier, puis la poudre est transvasée par lavages successifs dans une fiole jaugée de 25 ml. On utilise à cet effet 15 à 20 ml d'acétone. La fiole jaugée est alors mise à l'agitateur mécanique pendant 30 minutes. Le contenu de la fiole est filtré ; après rinçage du filtre, la solution de thioclomarol est évaporée à sec à l'aide du vide à une température de l'ordre 40°C.

Le résidu sec est repris par 2 ml d'acétone ce qui constitue la solution à déposer sur la plaque chromatographique.

. Révélation

Absorption de lumière ultra-violette (254 nm) et fluorescence.

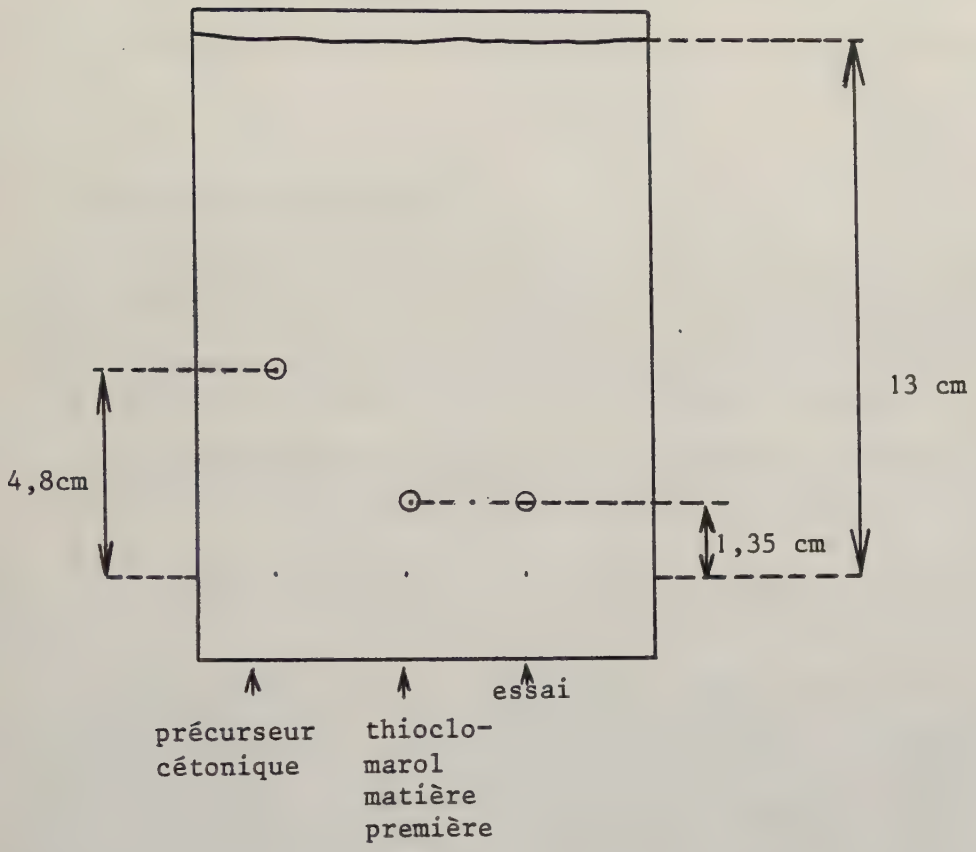
Réactif sulfoéthanolique :

éthanol 96 ..... 2 volumes

acide sulfurique concentré .. 1 volume

Après pulvérisation du réactif le chromatogramme est mis 15 minutes dans une étuve portée à 105°C.

Résultats : Nous reproduisons un chromatogramme type



L'identification reste positive pour toutes les fabrications.

Les chromatogrammes obtenus avec les comprimés conservés dans les différentes conditions décrites restent identiques à ceux obtenus après fabrication : aucun spot nouveau n'apparait.

Le précurseur cétonique n'apparait ni dans les comprimés analysés après fabrication ni dans ceux ayant subi les différentes conditions de conservation.

3.4.3.4.2 - Analyse quantitative du thioclomarol dans les comprimés

Le principe actif est dosé dans deux comprimés pour chaque condition de conservation et chaque fabrication.

La méthode utilisée est celle utilisée précédemment pour l'étude de la répartition du principe actif dans les comprimés après fabrication.

Les résultats sont regroupés sur le tableau de la page suivante. Sur celui-ci sont mentionnés :

. La densité optique obtenue pour le soluté extractif de chaque comprimé

. La densité optique de l'étalon

. Le pourcentage d'écart par rapport à la valeur théorique (4 mg)

- Remarques et observations

La quantité de principe actif présente dans les comprimés se trouve toujours dans les limites de dosage trouvées lors des déterminations après fabrication. Pour aucune des fabrications et aucune des conditions de conservation nous pouvons conclure à une perte de titre. Nous considèrerons donc que le principe actif est stable dans les comprimés fabriqués.

Les deux méthodes de fabrication (compression directe, compression après granulation) semble être équivalentes sur ce point.

3.4.3.5 - Etude de dissolution in vitro du principe actif contenu dans les comprimés après conservation

Il ne suffit pas que le titre en principe actif soit stable au cours du temps encore faut-il que le médicament reste disponible. En effet, une modification des propriétés des excipients peut amener des différences dans la vitesse de dissolution. Nous avons donc répété les études précédentes sur les comprimés conservés. Il s'agit de l'étude de la vitesse de dissolution du principe actif en milieu intestinal artificiel pH = 7,5. Deux essais ont été réalisés pour chaque condition de conservation et ceci pour chaque fabrication. Le tableau ci-dessous exprime le pourcentage de principe actif dissous en fonction du temps. Le pourcentage est calculé par rapport à la valeur théorique soit :

$$\% \text{ de LM 550 dissous} = \frac{\text{D.O. Essai} \times 100}{\text{D.O. Etalon}}$$

Fabrications / Conditions de conservation	A		B		C		D		E	
	D.O.	Teneur en P.A.%	D.O.	Teneur en P.A.%	D.O.	Teneur en P.A.%	D.O.	Teneur en P.A.%	D.O	Teneur en P.A.%
60°	0,489	+1,66	0,476	-1,04	0,478	-0,42	0,454	-5,42	0,483	-0,62
	0,486	+0,83	0,480	-0,21	0,464	-3,33	0,460	-4,17	0,492	+1,23
40°	0,484	+0,41	0,470	-2,29	0,475	-1,04	0,446	-7,08	0,477	-1,85
	0,498	+1,24	0,468	-2,70	0,462	-3,75	0,468	-2,50	0,460	-4,17
4°	0,491	+1,87	0,476	-1,04	0,472	-1,67	0,438	-8,75	0,490	+0,82
	0,474	-1,66	0,468	-2,70	0,466	-2,92	0,447	-6,87	0,458	-5,76
Obscurité	0,489	+1,45	0,478	-0,62	0,482	+0,42	0,442	-7,92	0,469	-3,50
	0,473	-1,87	0,470	-2,29	0,473	-1,46	0,448	-6,67	0,476	-2,06
Lumière	0,471	-2,28	0,471	-2,08	0,481	+0,21	0,443	-7,71	0,473	-2,67
	0,501	+3,94	0,480	-0,21	0,467	-2,71	0,449	-6,46	0,474	-2,47
Humidité	0,484	+0,41	0,469	-2,49	0,472	-1,67	0,478	-0,42	0,498	+2,47
	0,487	+1,04	0,491	+2,08	0,469	-2,29	0,466	-2,92	0,462	-4,94
Densité optique de l'étalon	0,482		0,481		0,480		0,480		0,486	

A comprimés à base de lactose atomisé

B comprimés à base d'Encompress Spécial

C comprimés à base d'Avicel PH.102

D comprimés à base d'Amidon STA-RX 1500

E comprimés fabriqués après granulation humide
(le principe actif et forcé au tamis d'ouverture de maille 125 pr)

- COMPRIMES A BASE DE LACTOSE ATOMISE -

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	22,8	27,2	25,0
15	56,5	63,0	59,8
30	76,1	80,4	78,3
60	89,1	93,5	91,3
120	105,4	98,9	102,2

Conservation à 60° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	33,7	37,0	35,3
15	65,6	67,8	66,7
30	82,2	83,7	82,9
60	98,9	97,4	98,1
120	104,3	102,2	103,2

Conservation à 40° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	44,2	43,2	43,7
15	71,2	70,8	71
30	86,3	87,4	86,8
60	96,2	98,4	97,3
120	98,4	101,3	99,9

Conservation à 4° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	22	22,4	22,2
15	53,8	55,4	54,6
30	72,5	74,7	73,6
60	90,7	95,1	92,9
120	98,9	101,1	100

Conservation à l'humidité

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	37,4	35,6	36,5
15	69,2	70,3	69,8
30	85,3	87,9	86,6
60	97,3	99,6	98,4
120	101,1	102,9	102

Conservation à l'obscurité

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	30,4	32,6	31,5
15	69,6	67,8	68,7
30	82,6	85,9	84,2
60	95,6	100	97,8
120	101,7	104,3	103

Conservation à la lumière

- COMPRIMES A BASE D'ENCOMPRESS SPECIAL -

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	2,2	4,3	3,3
15	5,4	7,6	6,5
30	8,7	10,9	9,8
60	8,7	12,4	10,5
120	17 4	13	15,2

Conservation à 60° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	10,9	9,8	10,3
15	27,2	29,3	28,3
30	45,2	43,5	44,3
60	60,9	58,3	59,6
120	72,8	75	73,9

Conservation à 40° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	32,6	35,9	34,2
15	56,5	59,8	58,1
30	71,7	73,9	72,8
60	78,3	79,3	78,8
120	94,6	91,3	92,9

Conservation à 4° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	39,6	28,6	34,1
15	58,2	48,3	53,3
30	69,1	64,8	67
60	81,3	79,1	80,2
120	94,5	92,3	93,4

Conservation à l'humidité

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	35,9	37	36,4
15	58,7	58,7	58,7
30	86,9	76,1	81,5
60	91,3	89,1	90,2
120	102,8	97,8	100

Conservation à l'obscurité

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	33	34,1	33,5
15	56	54,9	55,5
30	72,5	74,7	73,6
60	92,3	86,8	89,6
120	101,1	95,6	98,3

Conservation à la lumière

- COMPRIMES A BASE D'AVICEL PH.102 -

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	20	20	20
15	50	48,9	49,5
30	76	73,9	75
60	89,1	88	88,6
120	97,8	97,8	97,8

Conservation à 60° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	47,8	47,4	47,6
15	71,7	73,9	72,8
30	91,3	91,7	91,5
60	100	98,9	99,5
120	98,9	101,1	100

Conservation à 40° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	54,9	52,7	53,8
15	78	81,3	79,7
30	92,4	91,3	91,8
60	100	98,9	99,5
120	101,1	98,3	99,8

Conservation à 4° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	45	41,8	43,4
15	69,6	72,5	71
30	86,8	87,5	87,1
60	97,8	99,3	98,6
120	101,1	100	100,5

Conservation à l'humidité

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	54,9	53,8	54,4
15	82,4	79,1	80,8
30	92,4	91,7	92,1
60	99,6	101,1	100,3
120	98,9	101,1	99,8

Conservation à l'obscurité

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	51,6	44	47,8
15	76,9	73,6	75,3
30	91,2	89	90,1
60	100	98,9	99,5
120	102,2	102,2	102,2

Conservation à la lumière

- COMPRIMES A BASE D'AMIDON STA-RX 1500 -

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	25,0	26,1	25,5
15	71,7	76,1	73,9
30	87,0	79,3	83,2
60	92,4	95,6	94,0
120	103,3	100,4	101,8

Conservation à 60° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	42,2	36,8	39,5
15	82,3	77,9	80,1
30	92,0	93,1	92,5
60	101,7	101,3	101,5
120	100,7	101,7	101,2

Conservation à 40° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	43,0	39,8	41,4
15	83,9	82,8	83,3
30	96,8	95,7	96,2
60	98,9	97,8	98,3
120	98,5	99,3	98,9

Conservation à 4° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	41,3	45,6	43,5
15	82,6	81,5	82,1
30	95,6	95,6	95,6
60	97,8	97,8	97,8
120	99,5	102,2	100,9

Conservation à l'humidité

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	38,0	30,4	34,2
15	73,9	82,6	78,3
30	94,6	94,6	94,6
60	96,7	96,7	96,7
120	100,4	101,7	101,1

Conservation à l'obscurité

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	35,9	35,5	35,7
15	79,6	80,6	80,1
30	92,5	97,8	95,2
60	98,5	99,3	98,9
120	99,4	98,9	99,1

Conservation à la lumière

- COMPRIMES FABRIQUES EN UTILISANT LA GRANULATION HUMIDE -

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	14,3	14,3	14,3
15	40,7	37,4	39
30	57,1	57,1	57,1
60	83,5	76,9	80,2
120	96,7	99,3	98

Conservation à 60° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	33	34,1	33,5
15	59,3	61,5	60,4
30	78	78	78
60	94,5	95,6	95
120	96,7	96,7	96,7

Conservation à 40° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	44,6	41,3	42,9
15	73,9	71,7	72,82
30	90,2	92,4	91,3
60	98,9	97,8	98,4
120	100,4	98,3	99,3

Conservation à 4° C

Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	30,8	33	31,9
15	54,9	56	55,5
30	72,5	74,7	73,6
60	87,9	91,2	89,6
120	102,2	98,9	100,5

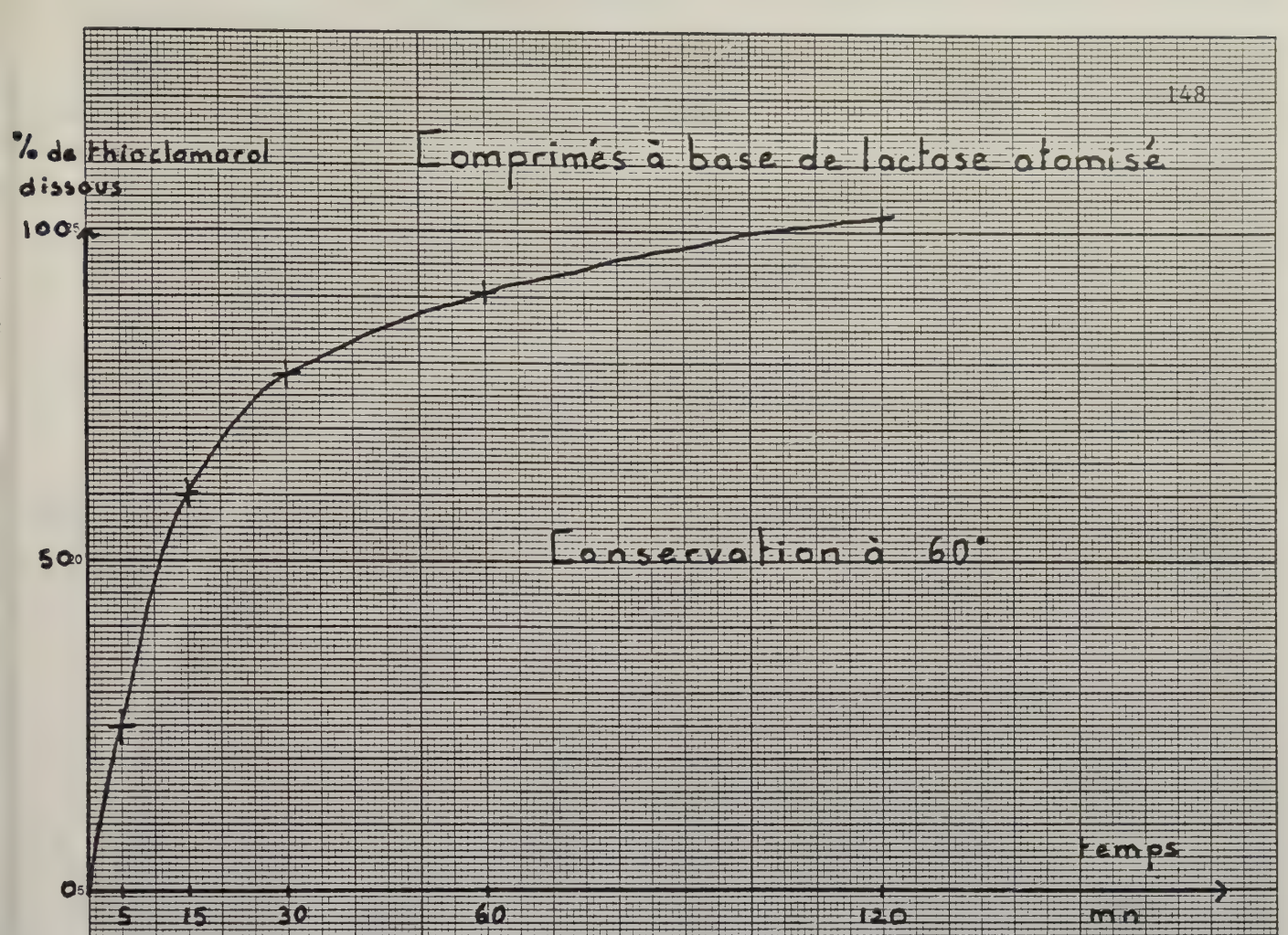
Conservation à l'humidité

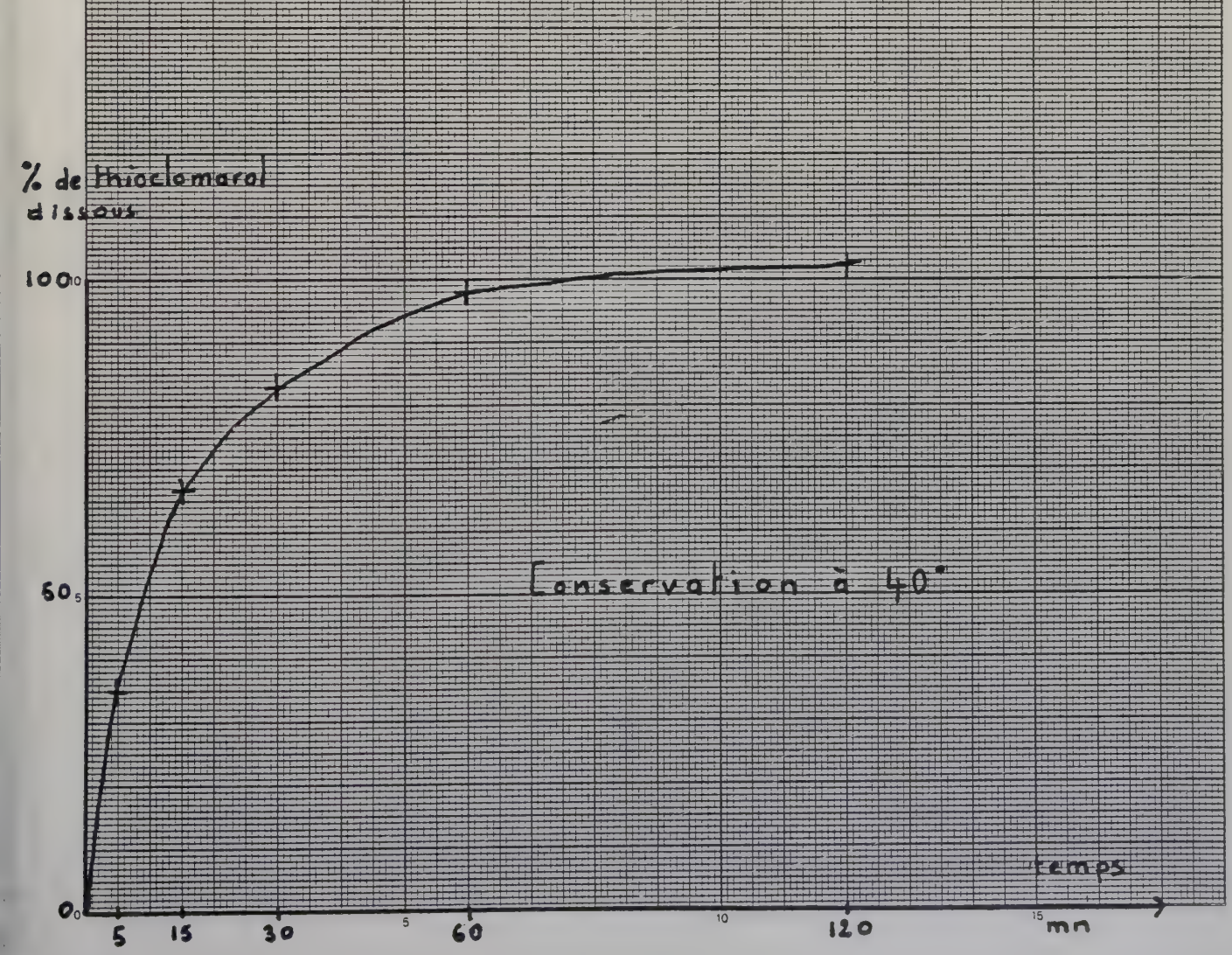
Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	48,3	46,1	47,2
15	76,9	70,3	73,6
30	82,4	87,8	85,1
60	100	97,8	98,9
120	100	101,1	100,5

Conservation à l'obscurité

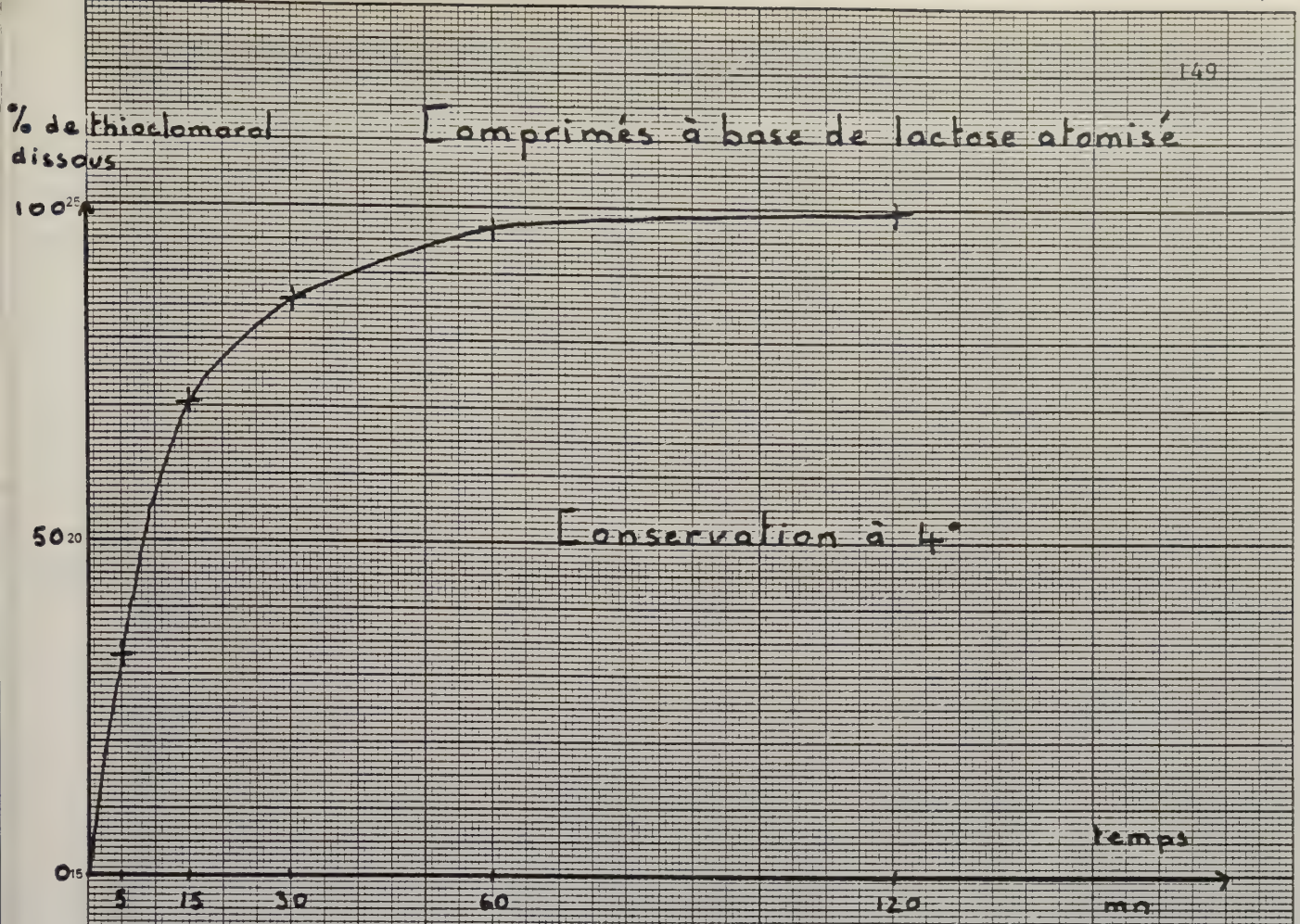
Temps (mn)	Essai 1	Essai 2	Moyenne
5	44,6	48,9	46,7
15	69,6	70,6	70,1
30	83,7	84,8	84,2
60	98,9	95,6	97,3
120	101,1	98,9	100

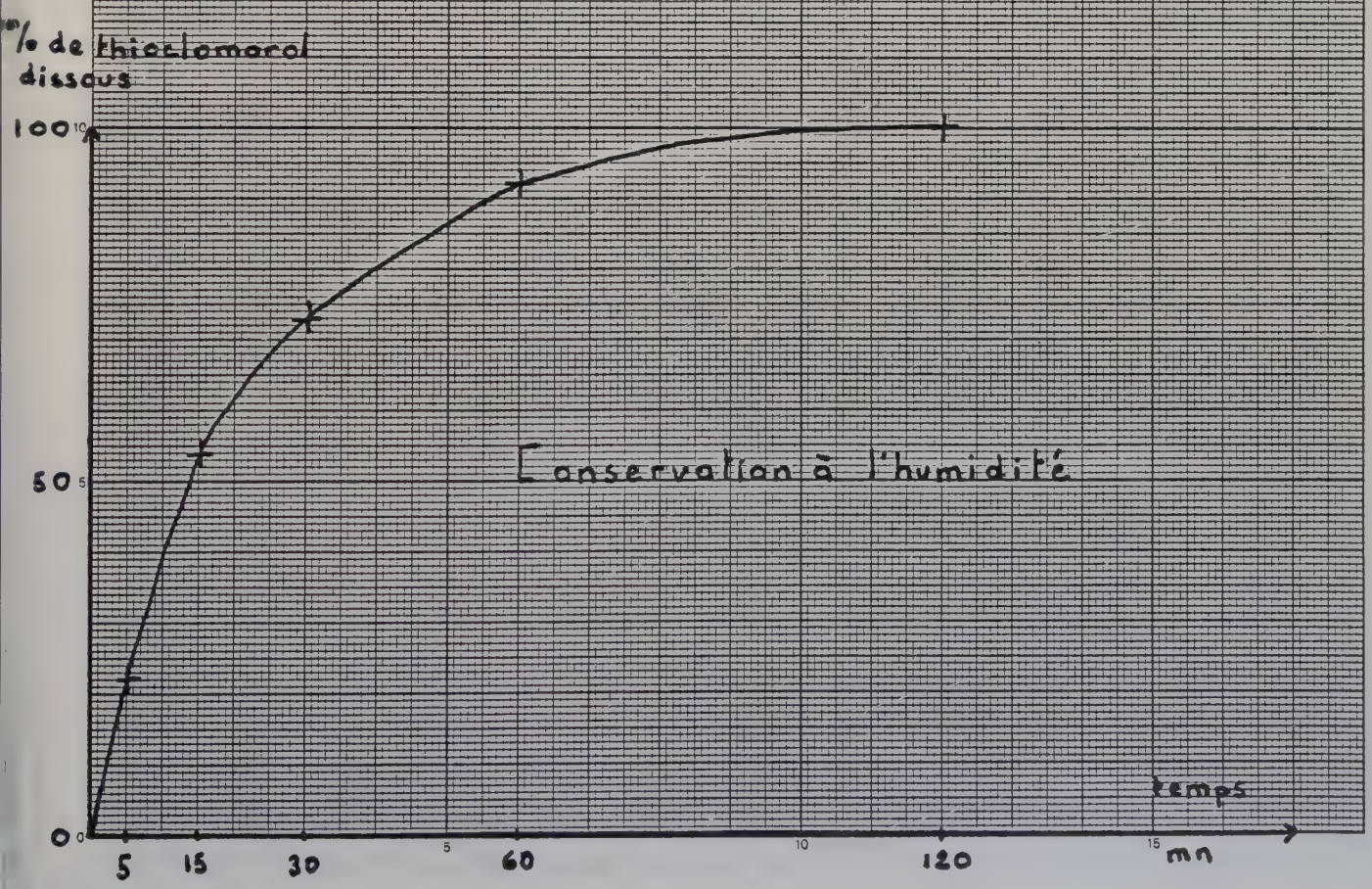
Conservation à la lumière



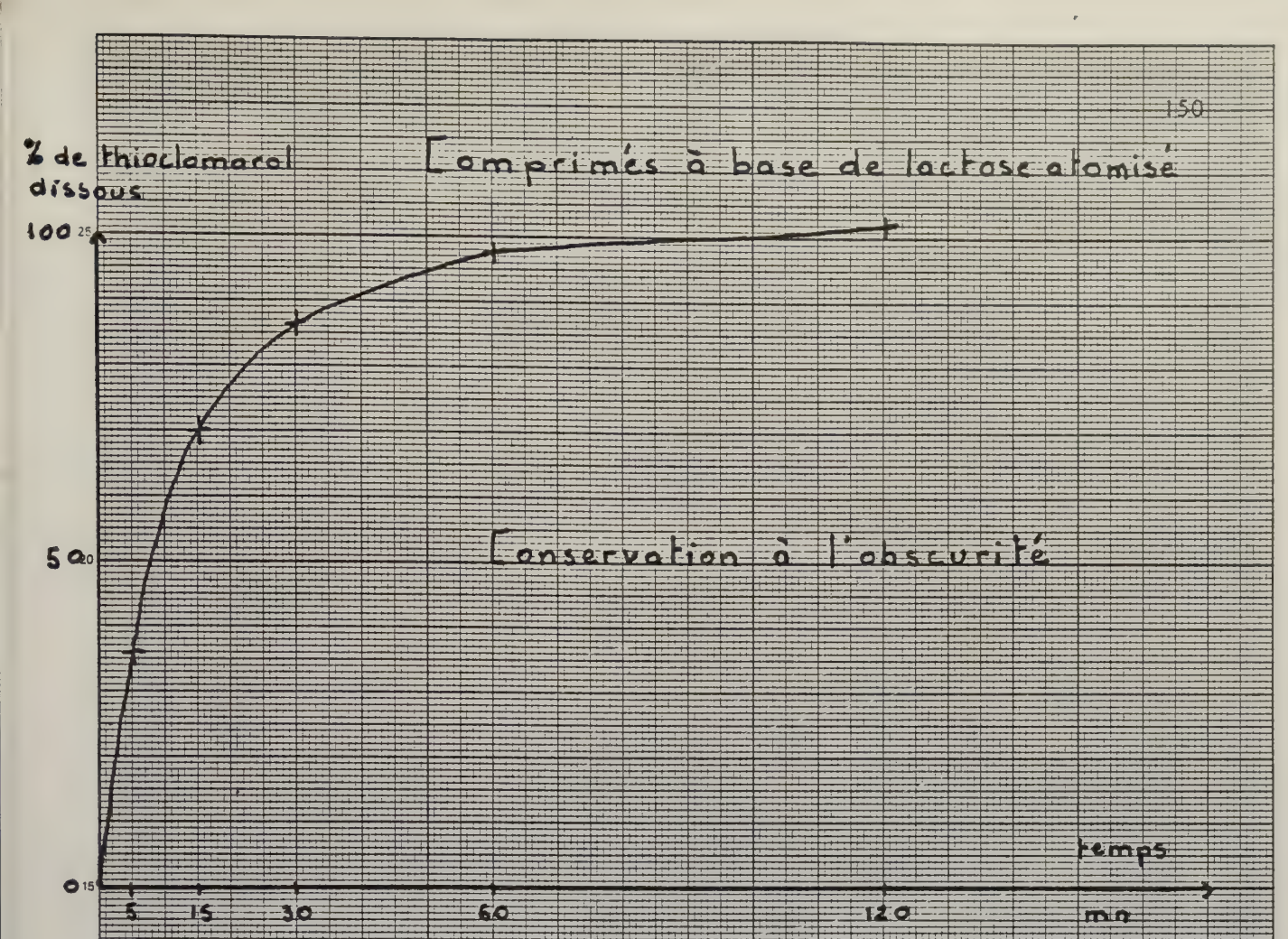


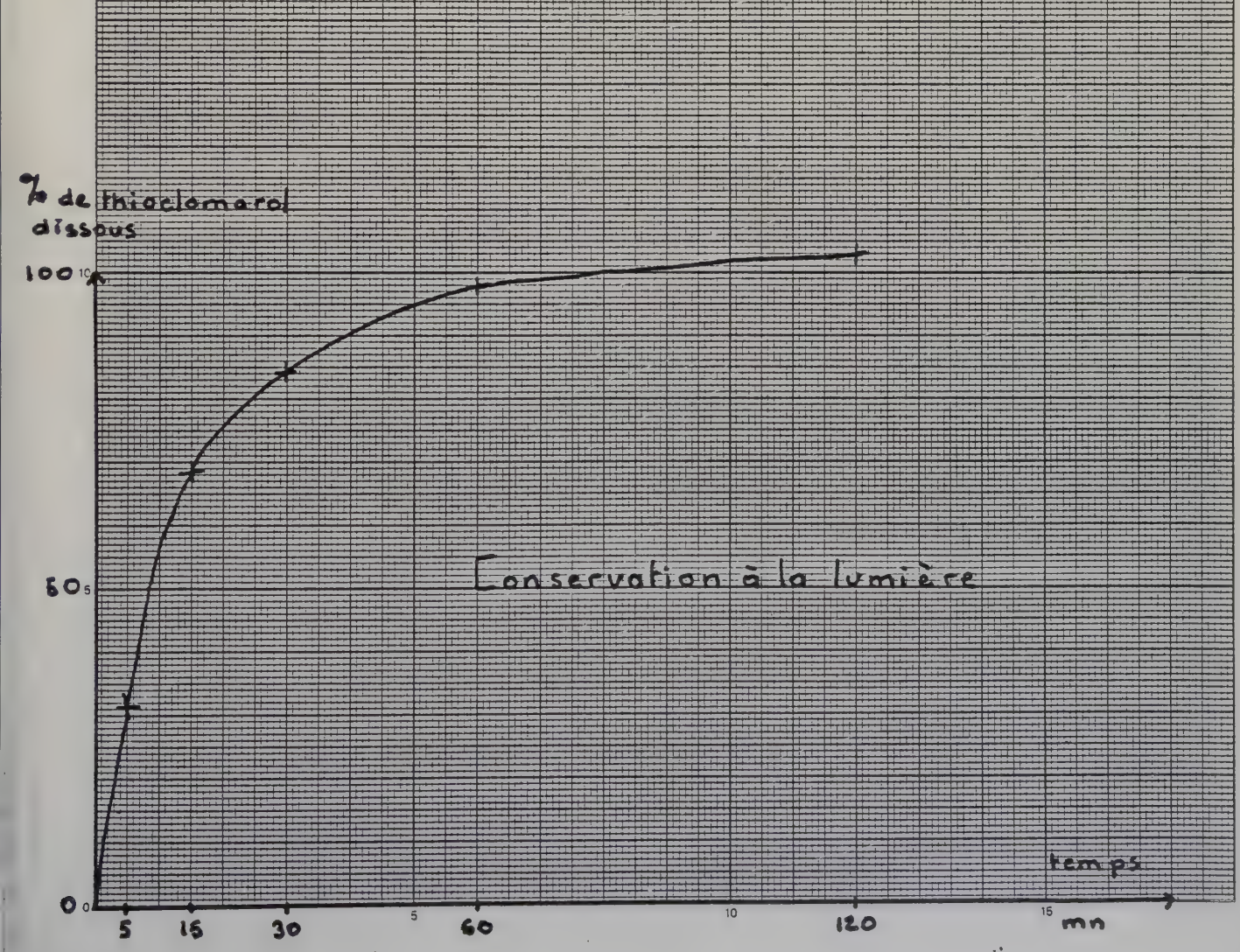
- Les Papiers Canson - France -



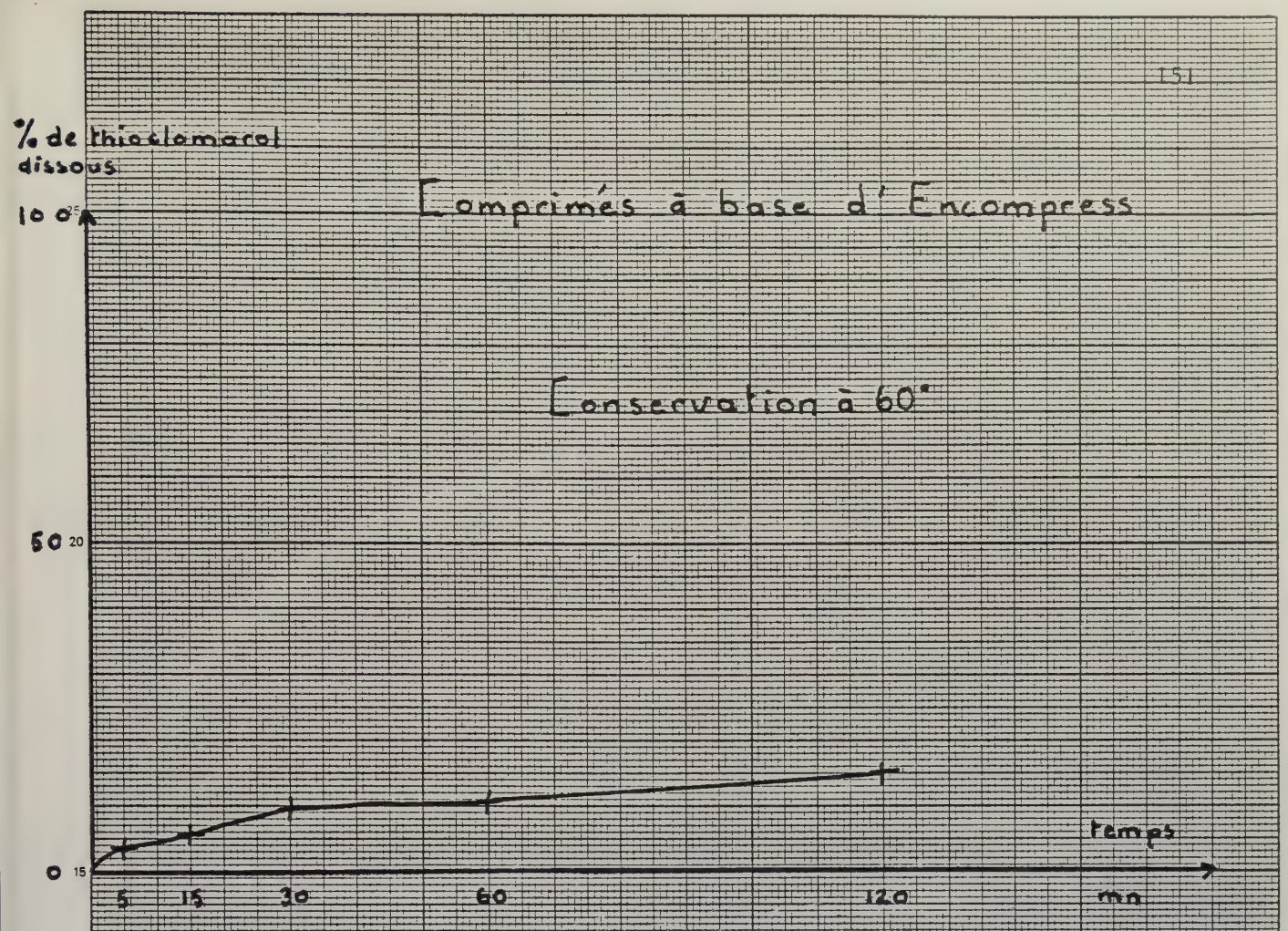


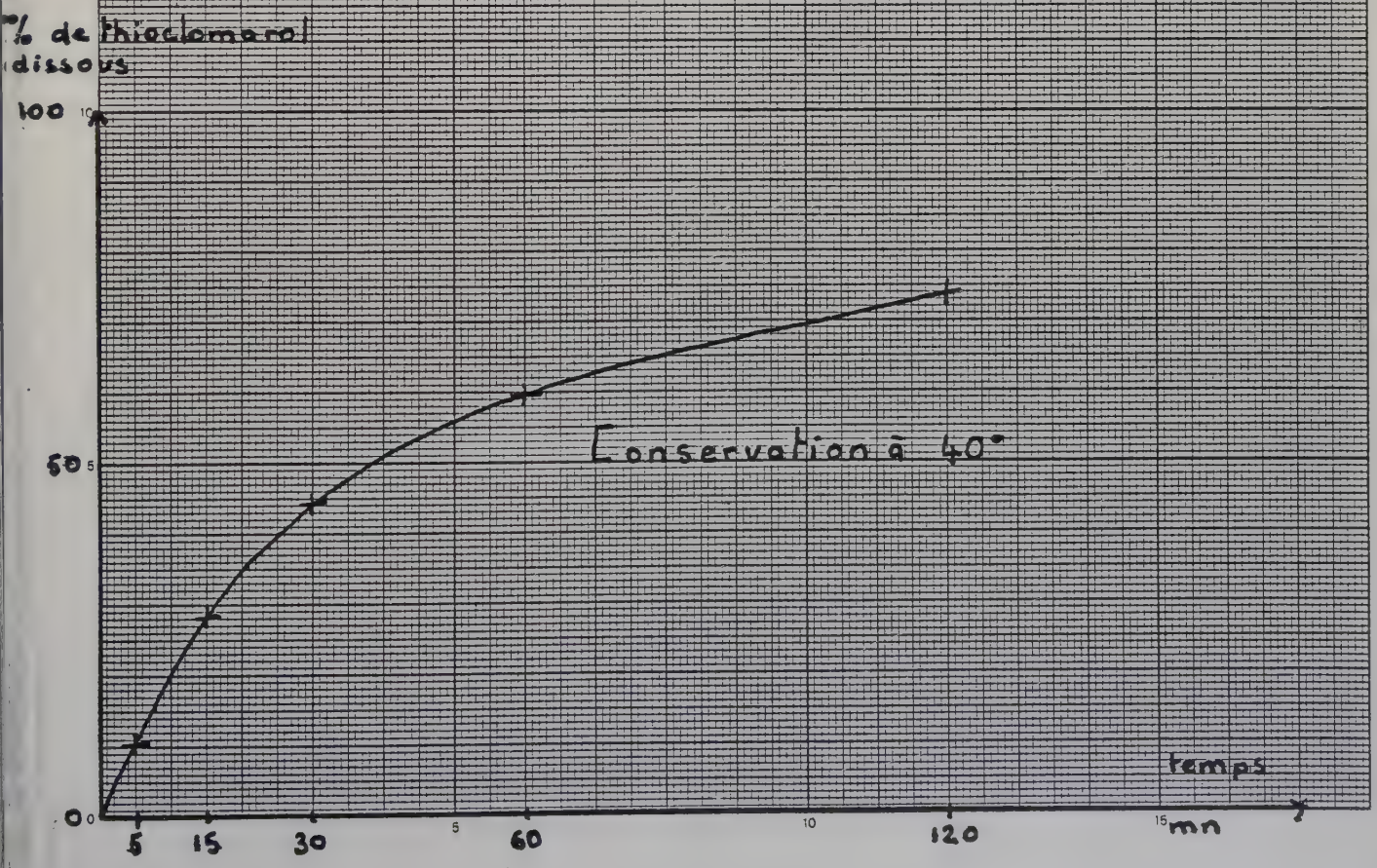
– Les Papiers Canson – France –



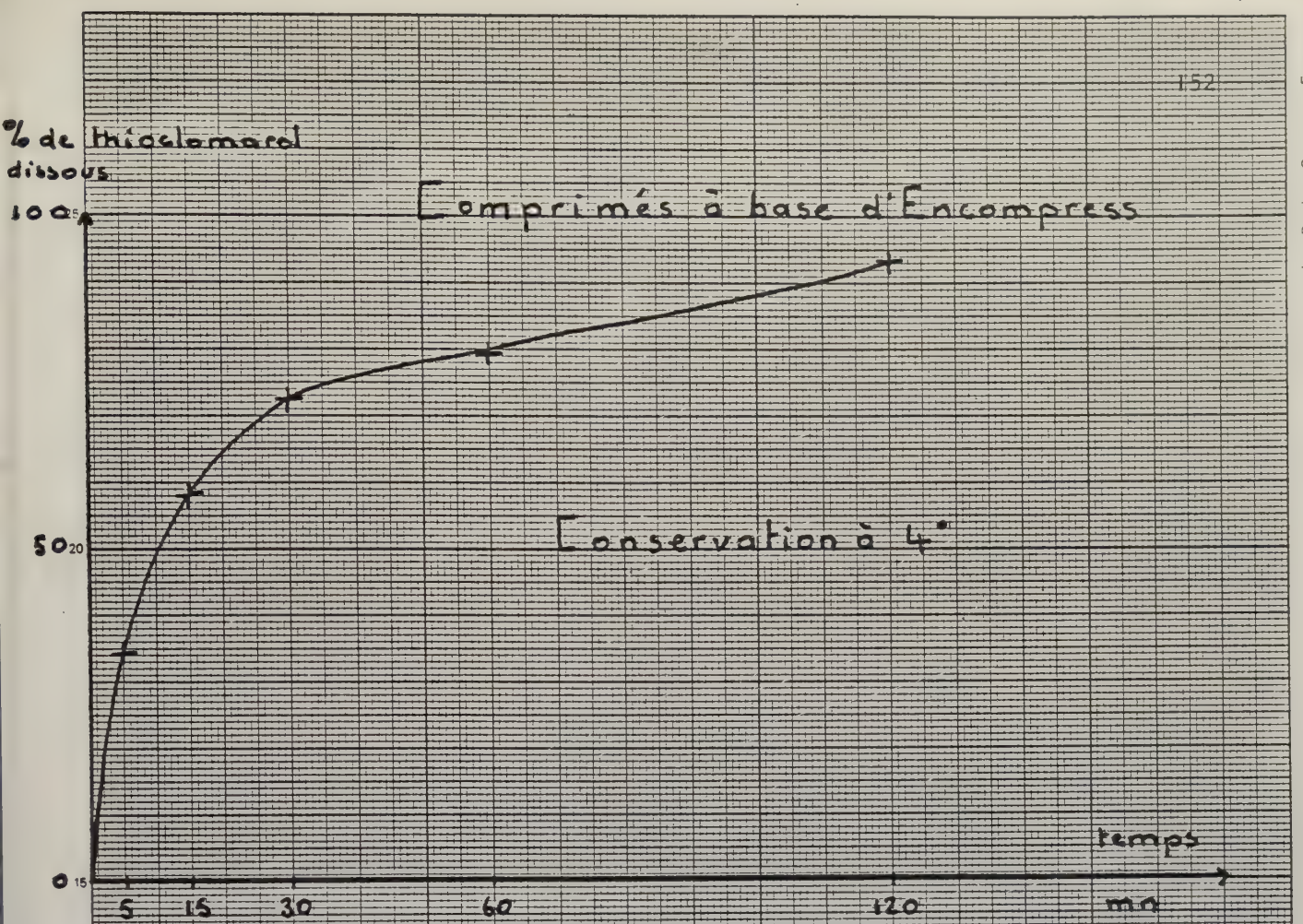


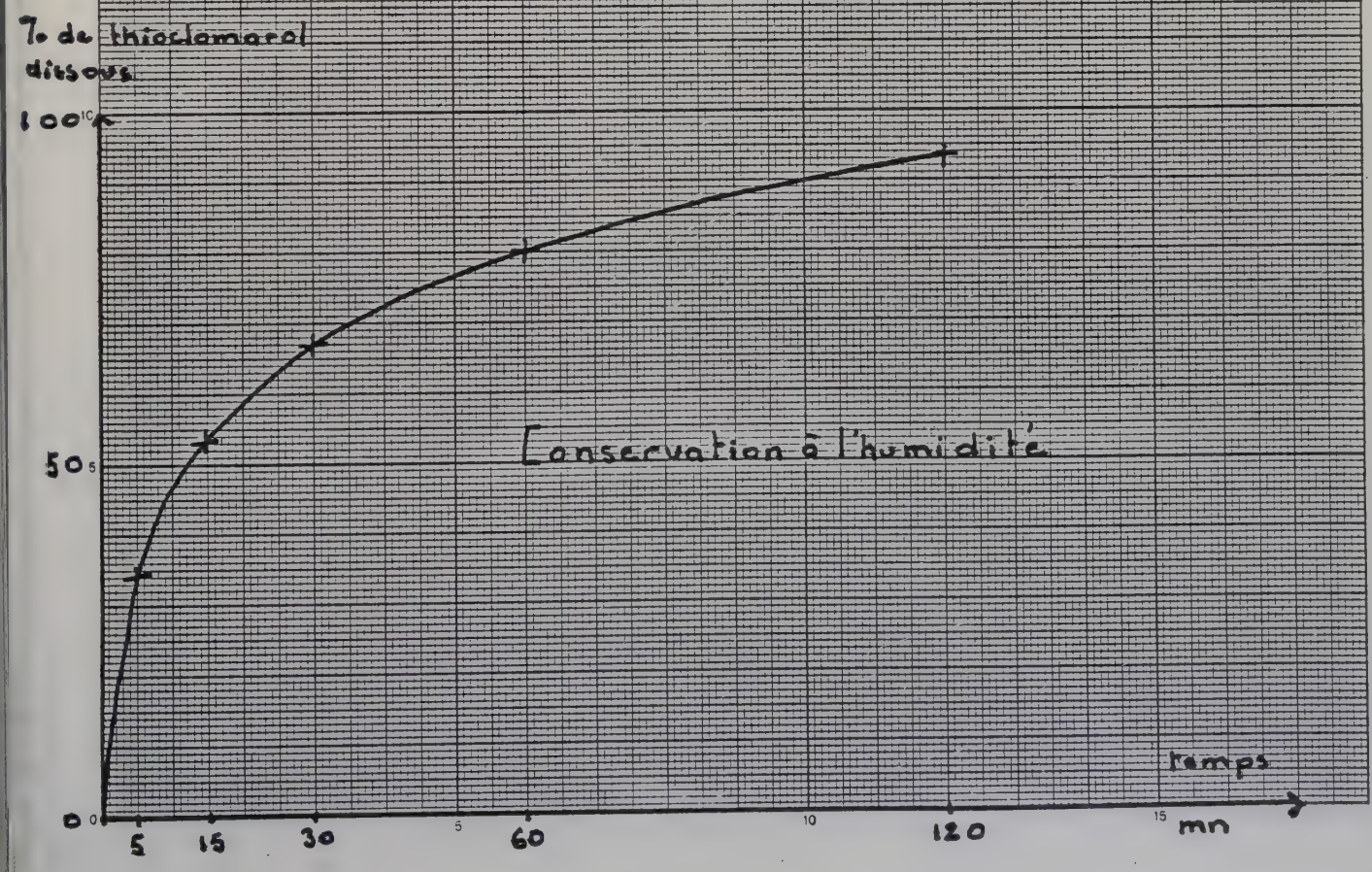
– Les Papiers Canson – France –



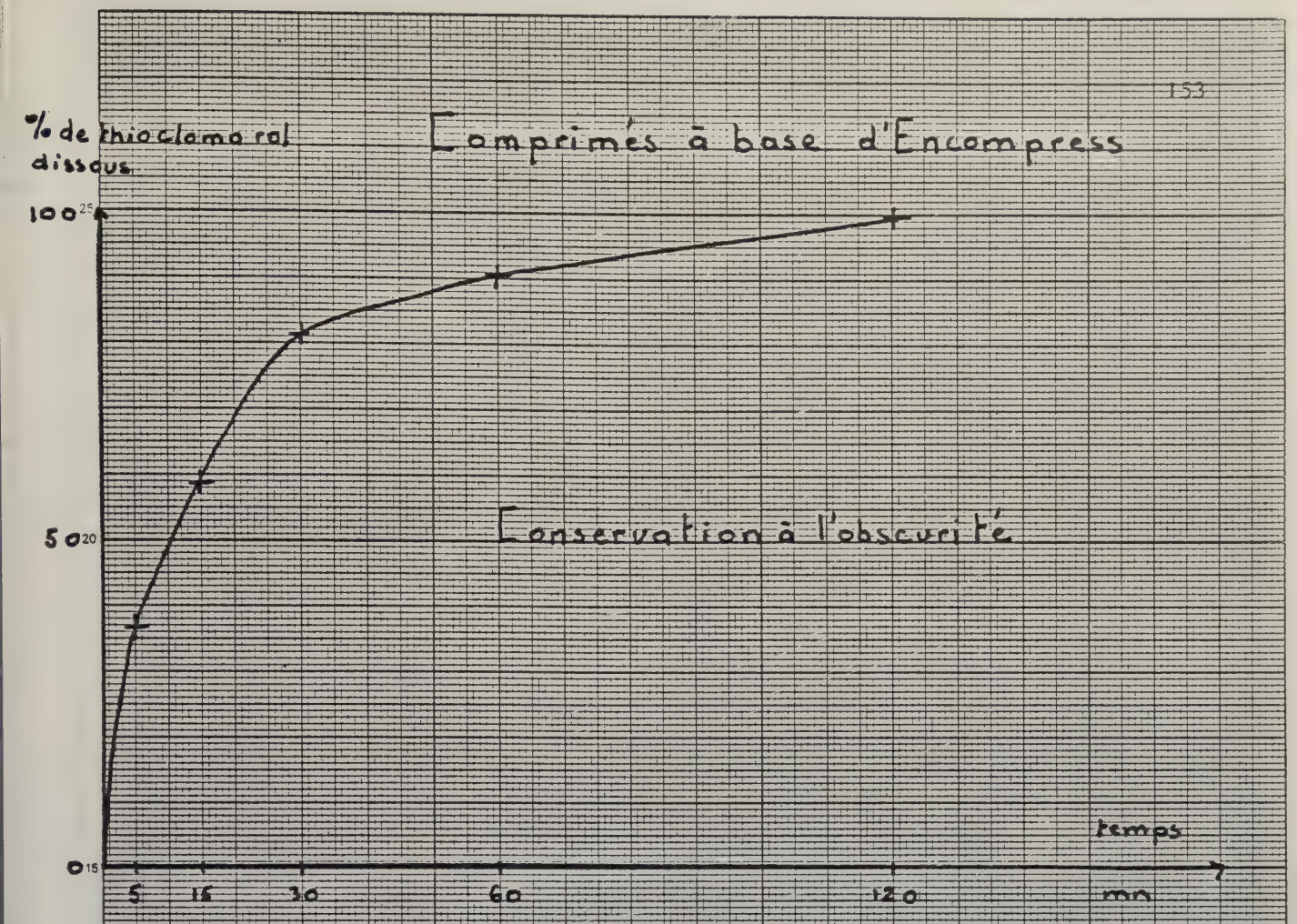


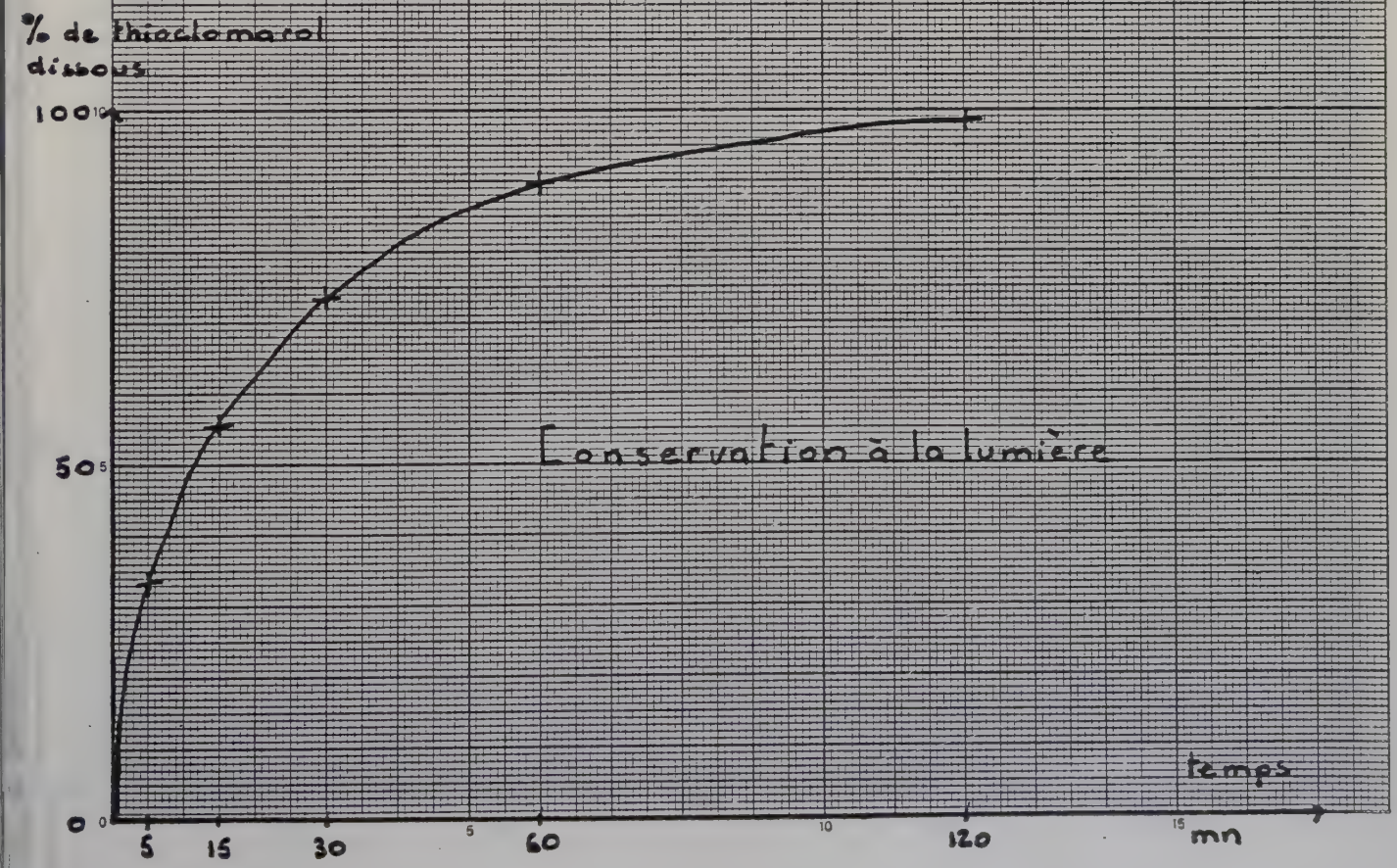
- Les Papiers Canson - France



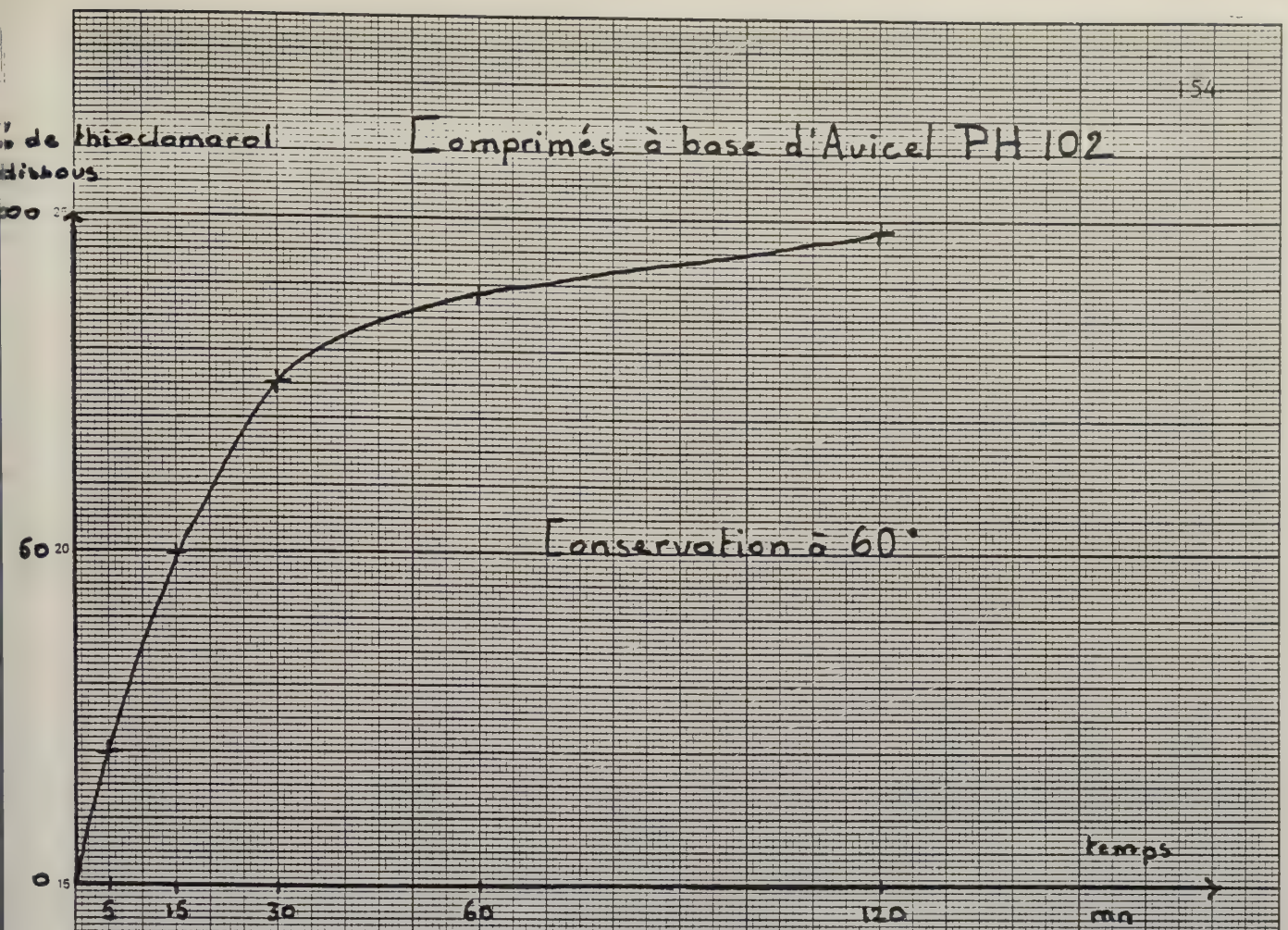


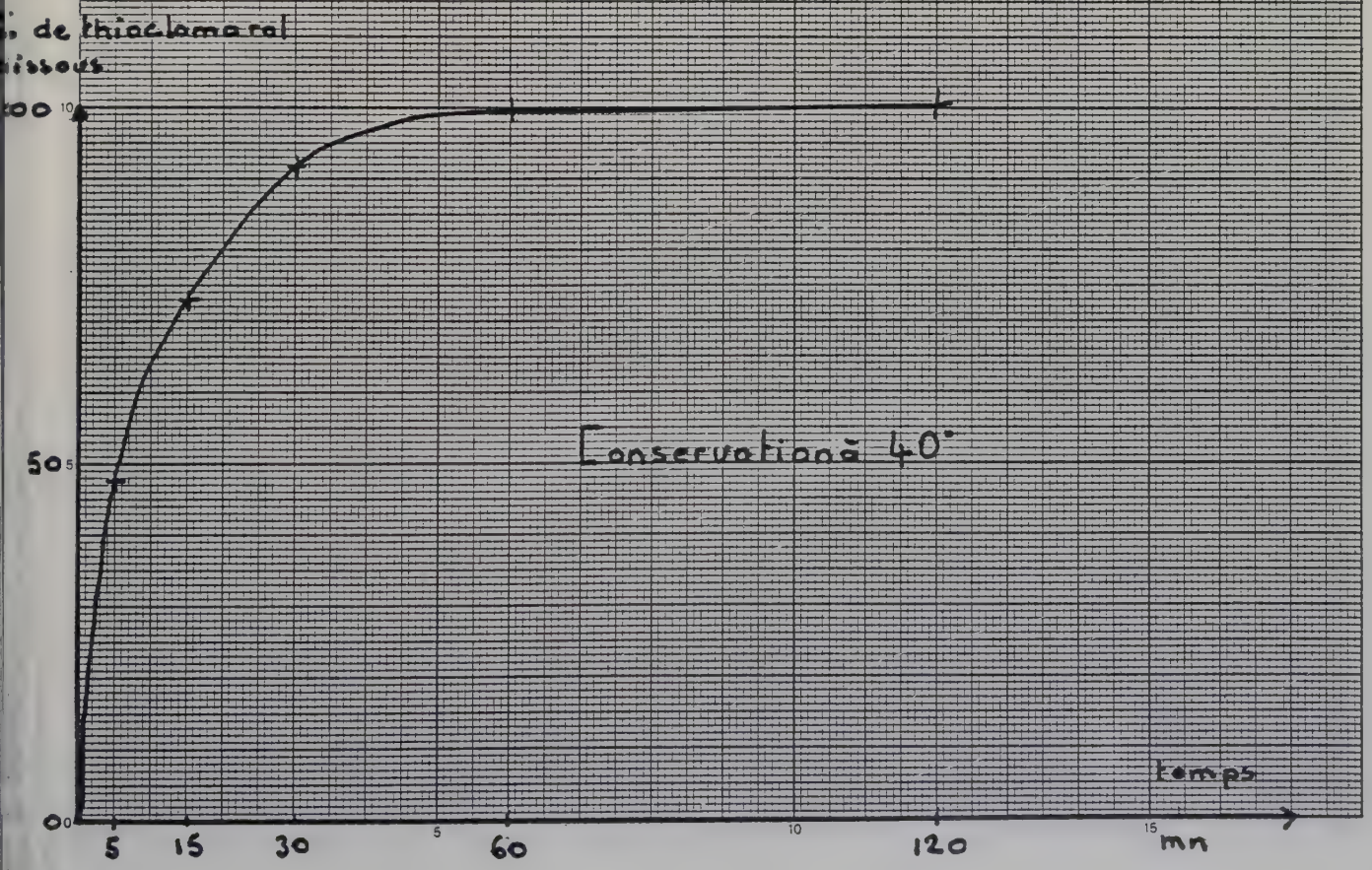
– Les Papiers Canson – France –



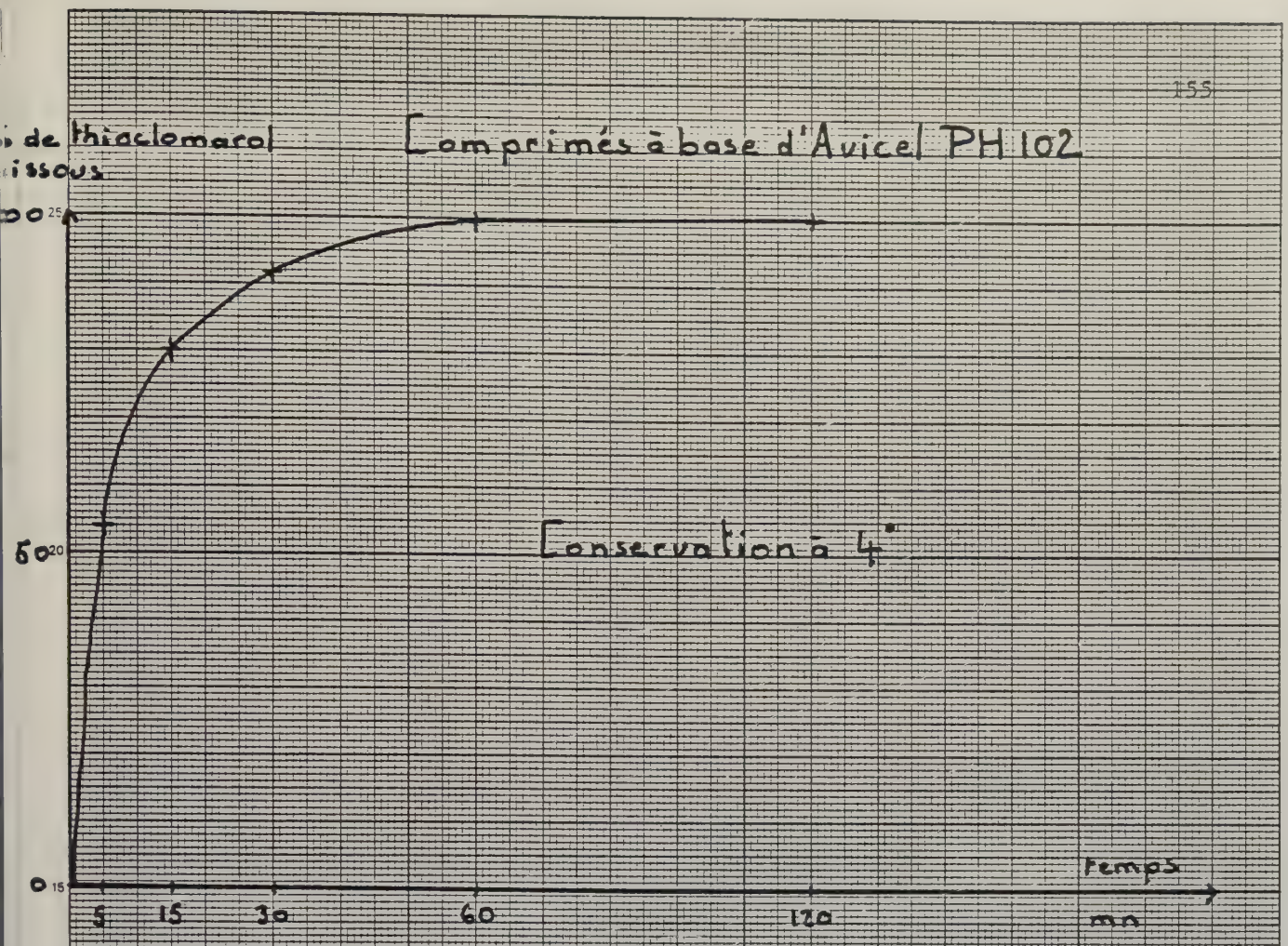


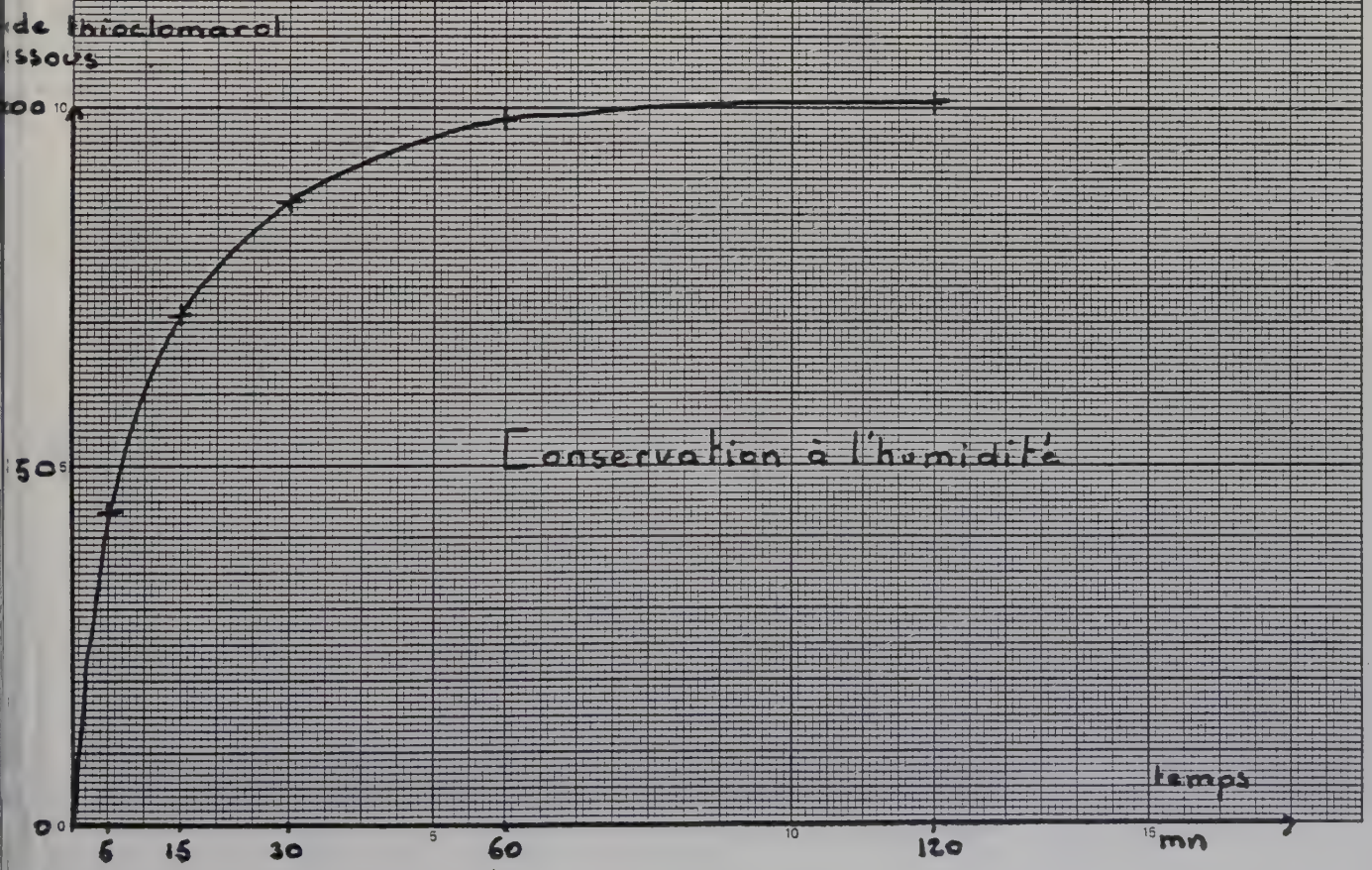
– Les Papiers Canson – France –



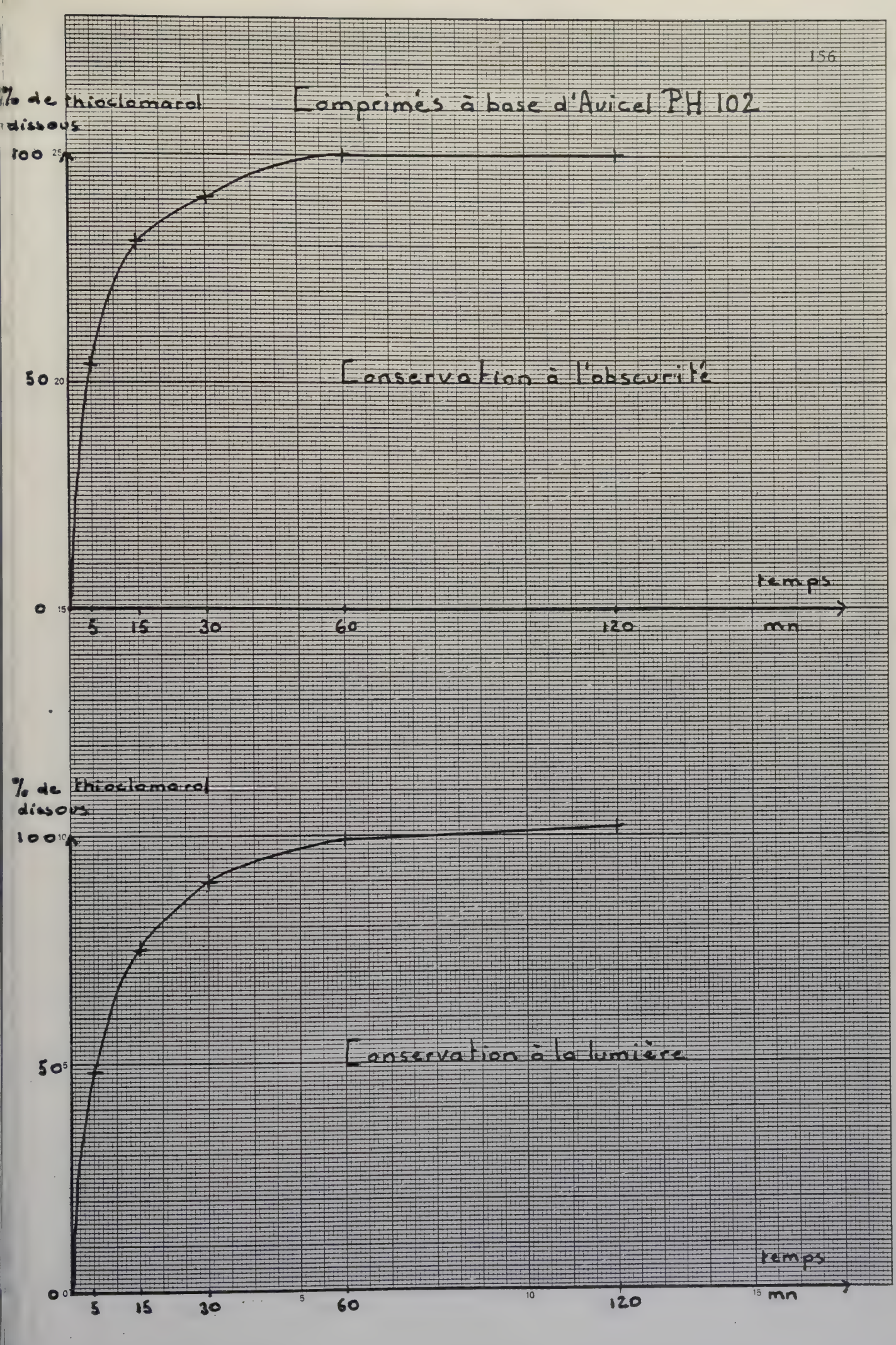


- Les Papiers Canson - France -

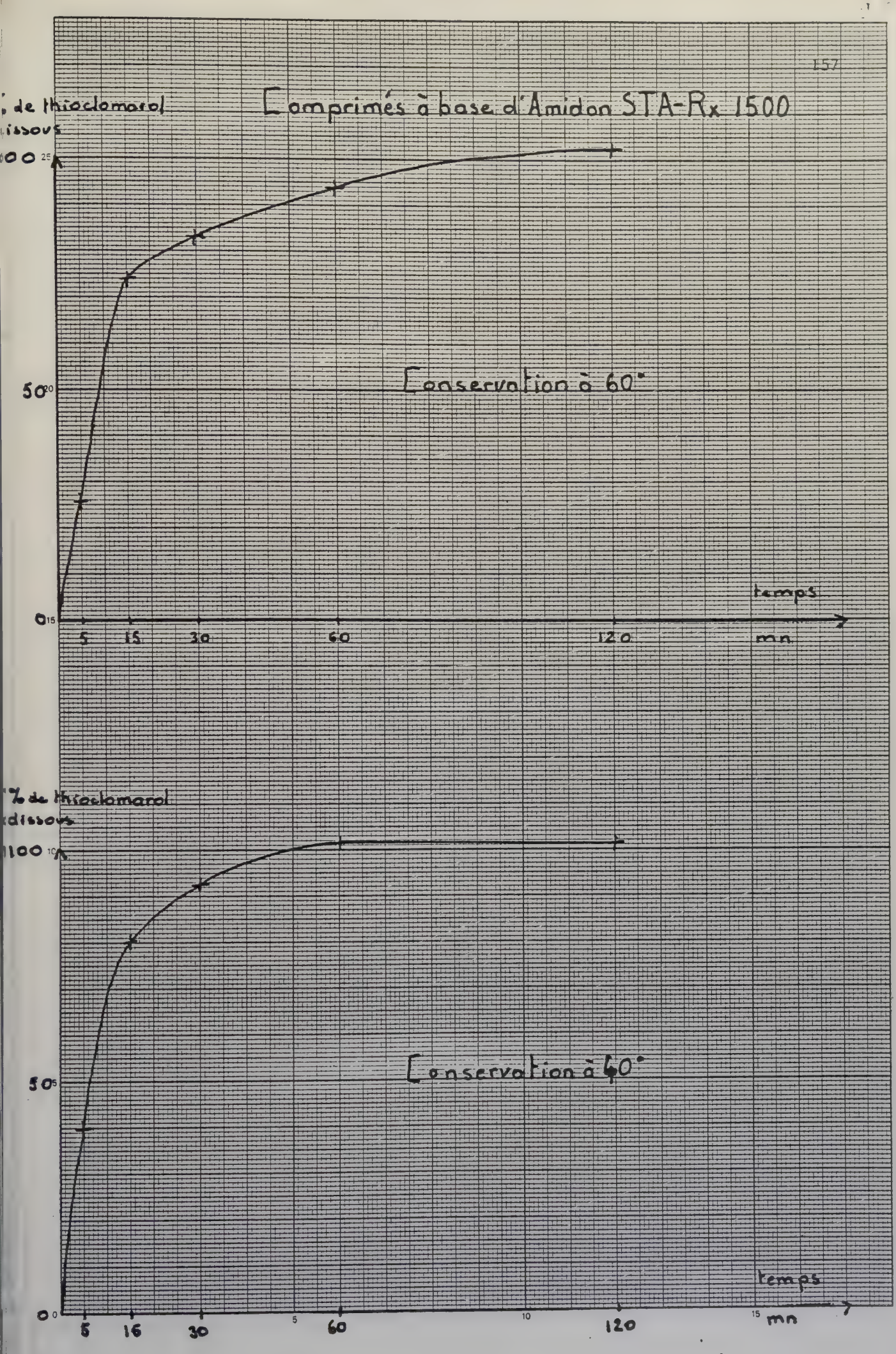




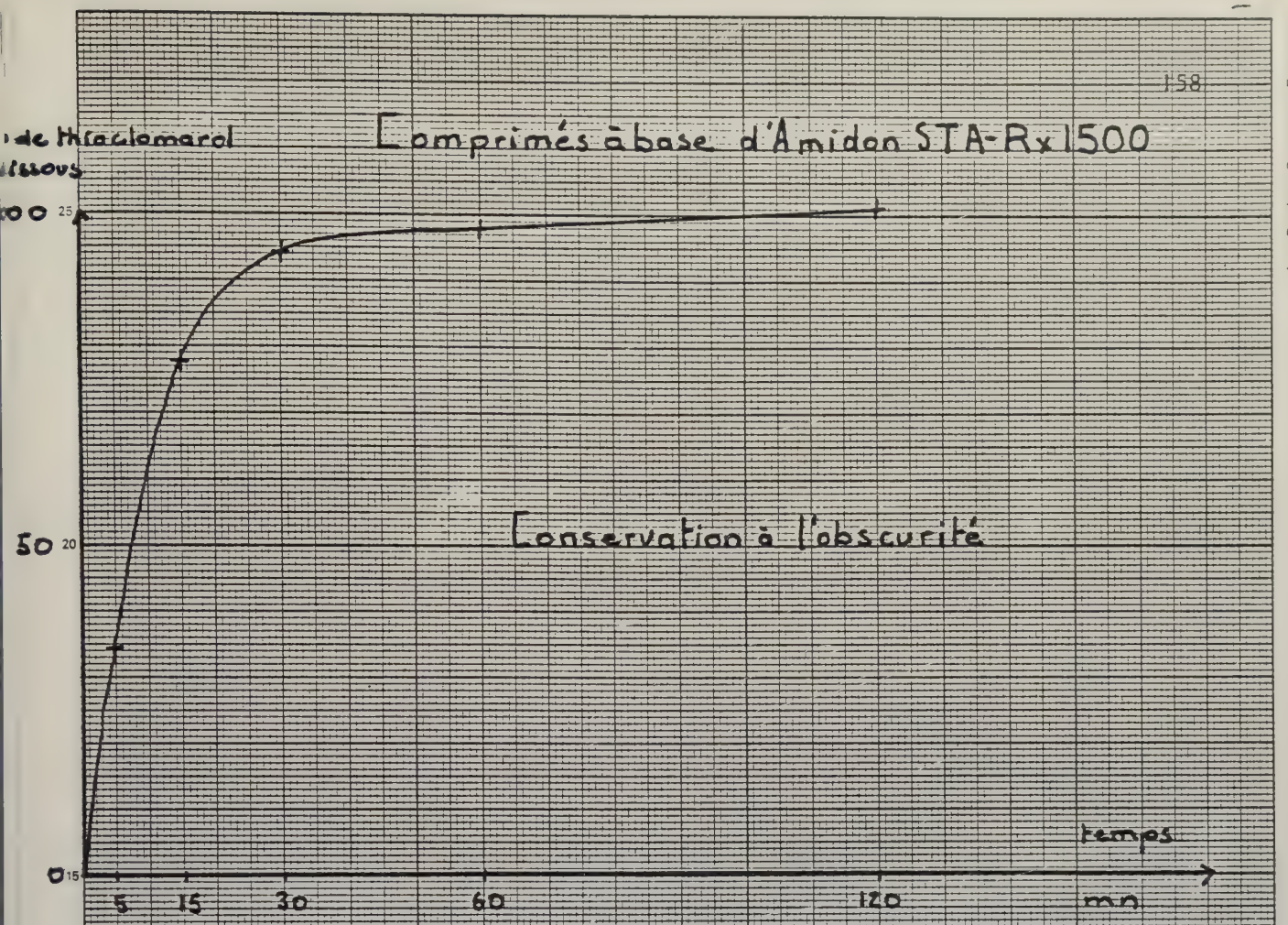
– Les Papiers Canson - France –

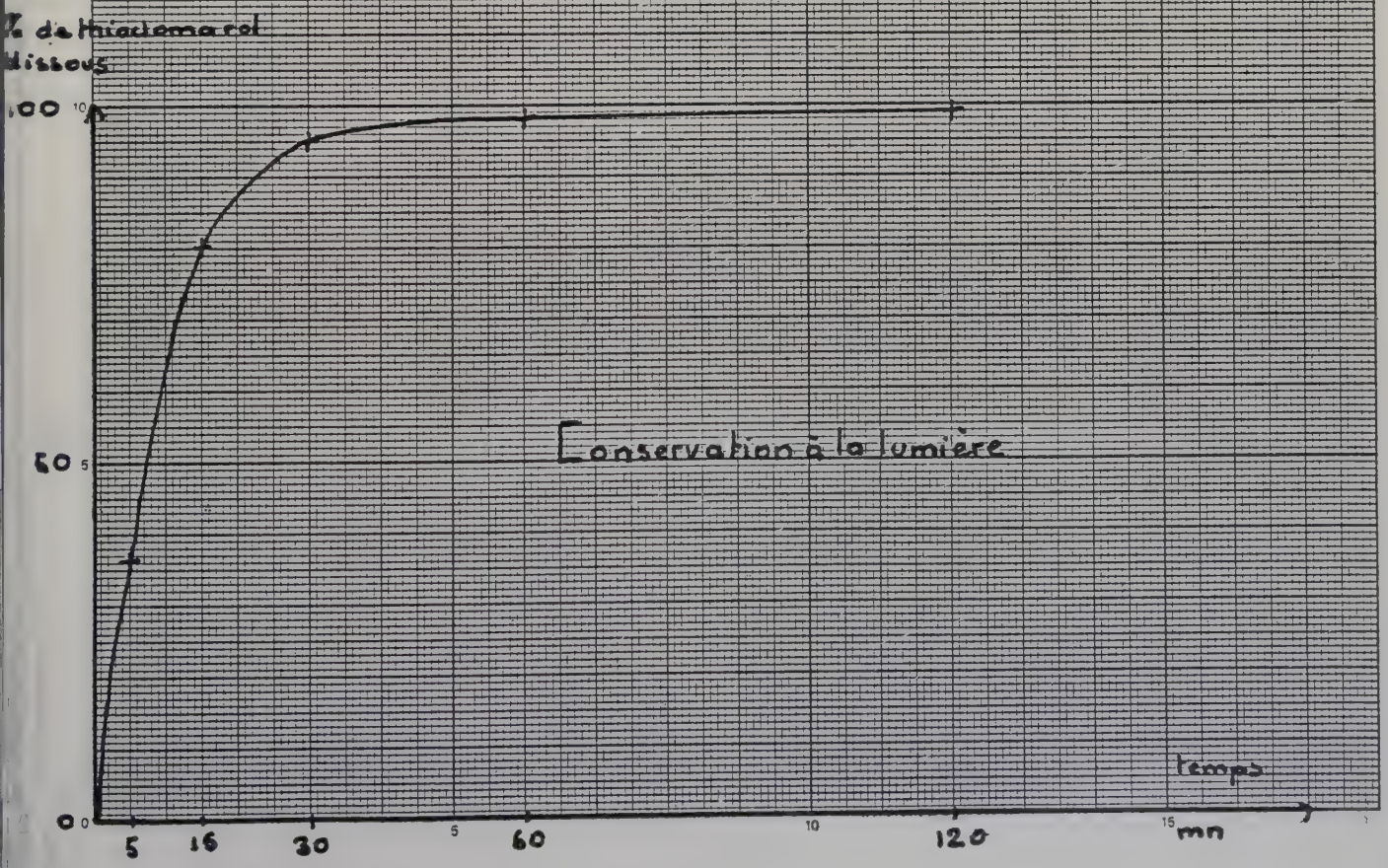


– Les Papiers Canson – France –



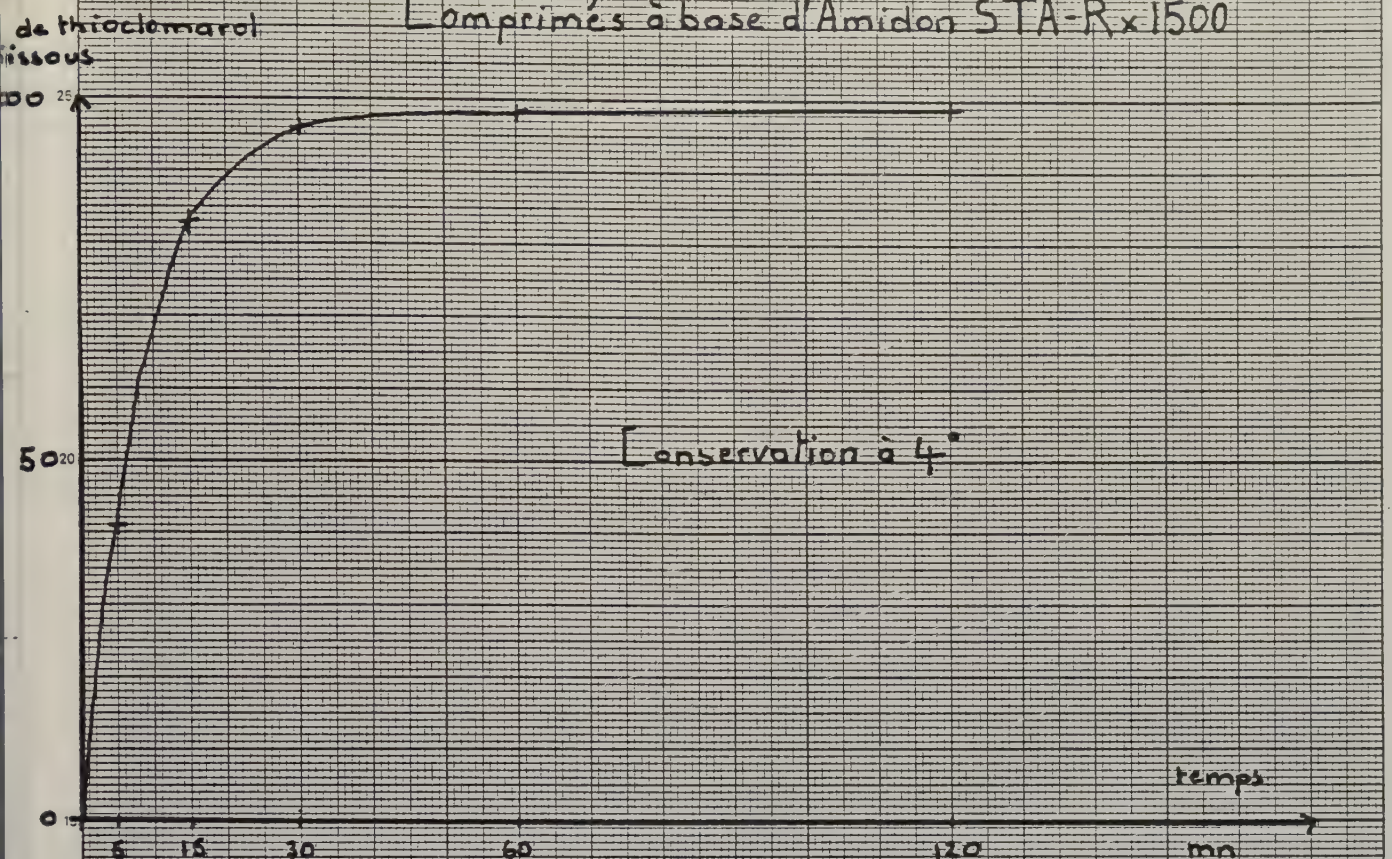
– Les Papiers Canson – France –

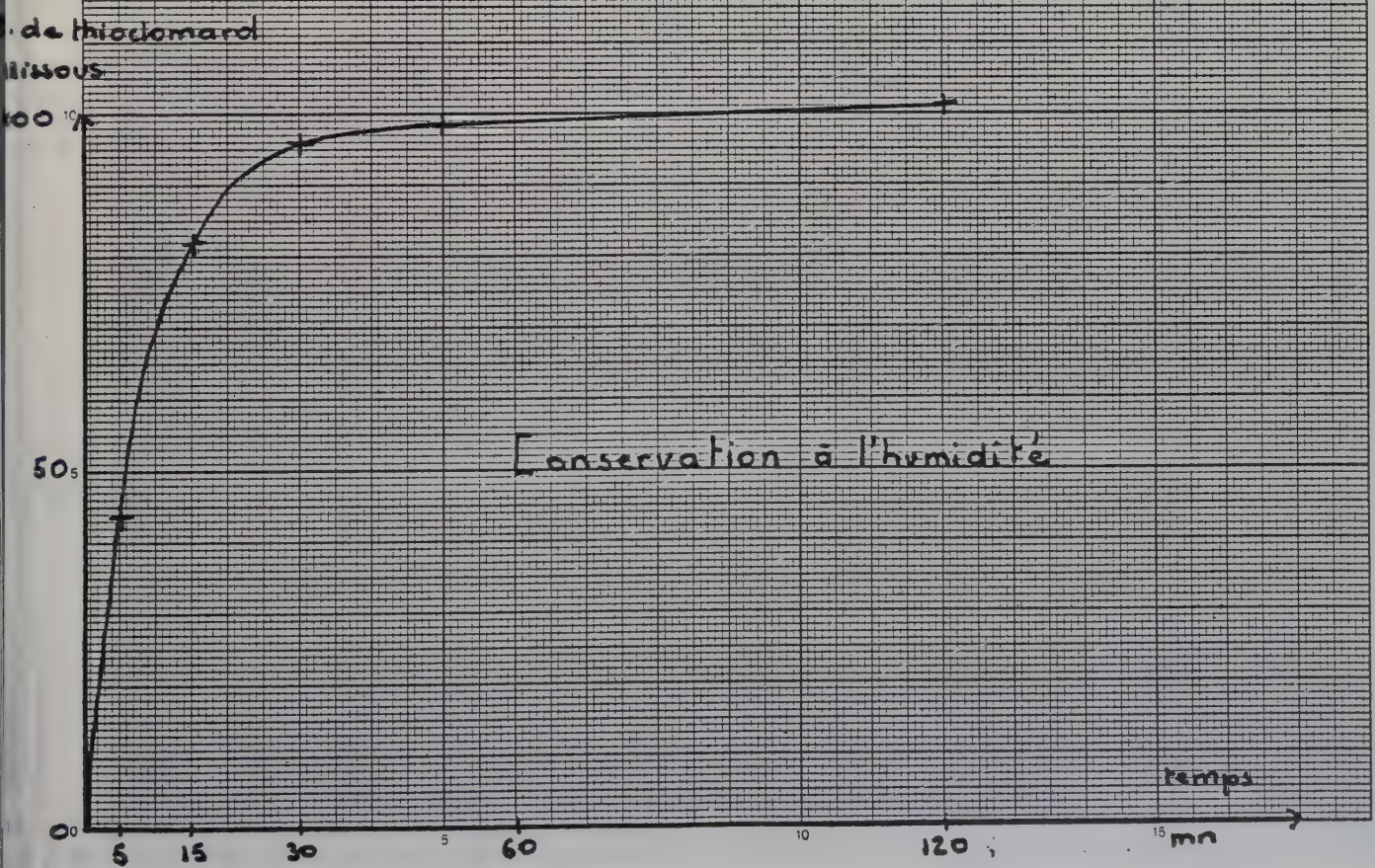




– Les Papiers Canson · France –

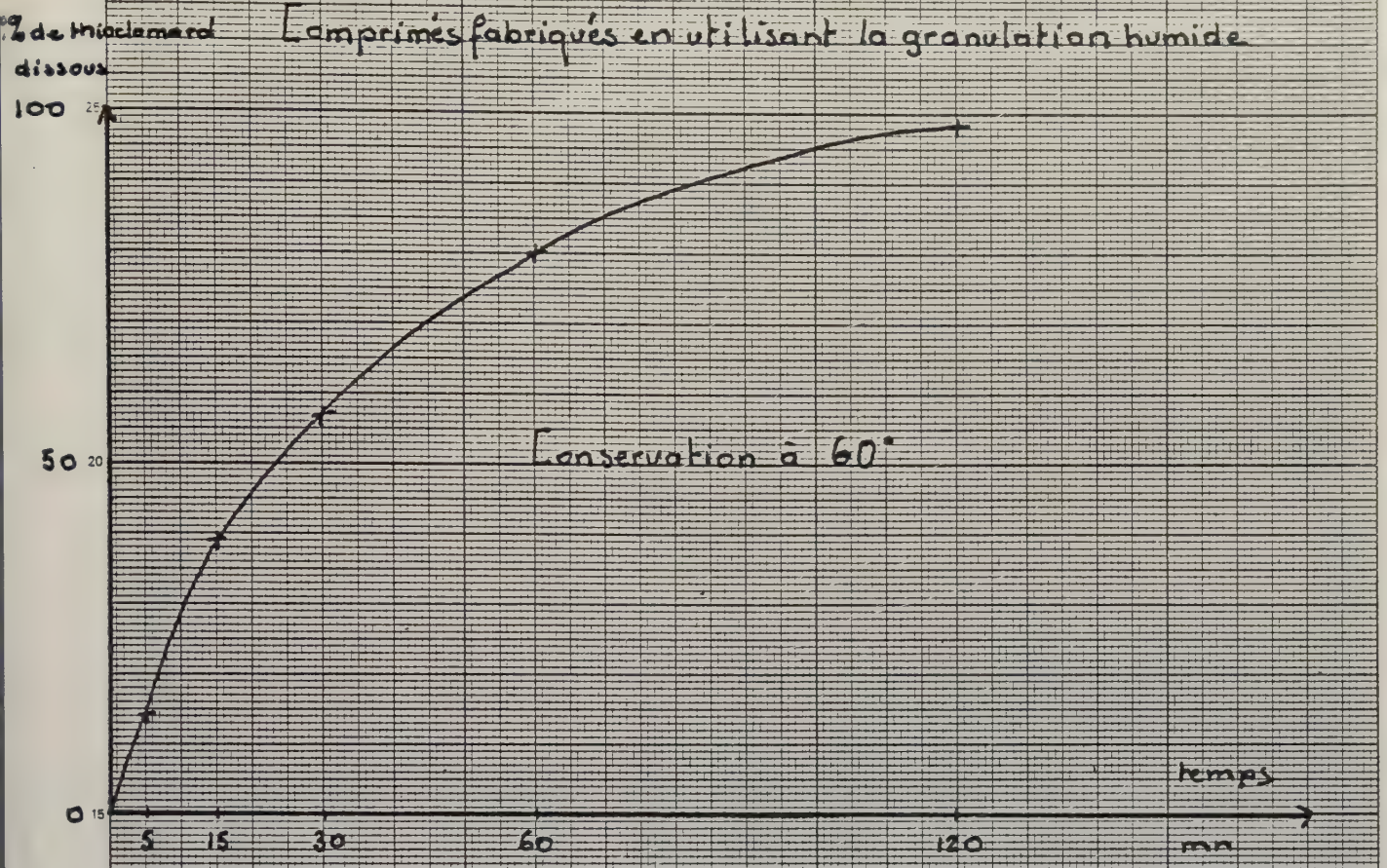
Comprimés à base d'Amidon STA-R x 1500

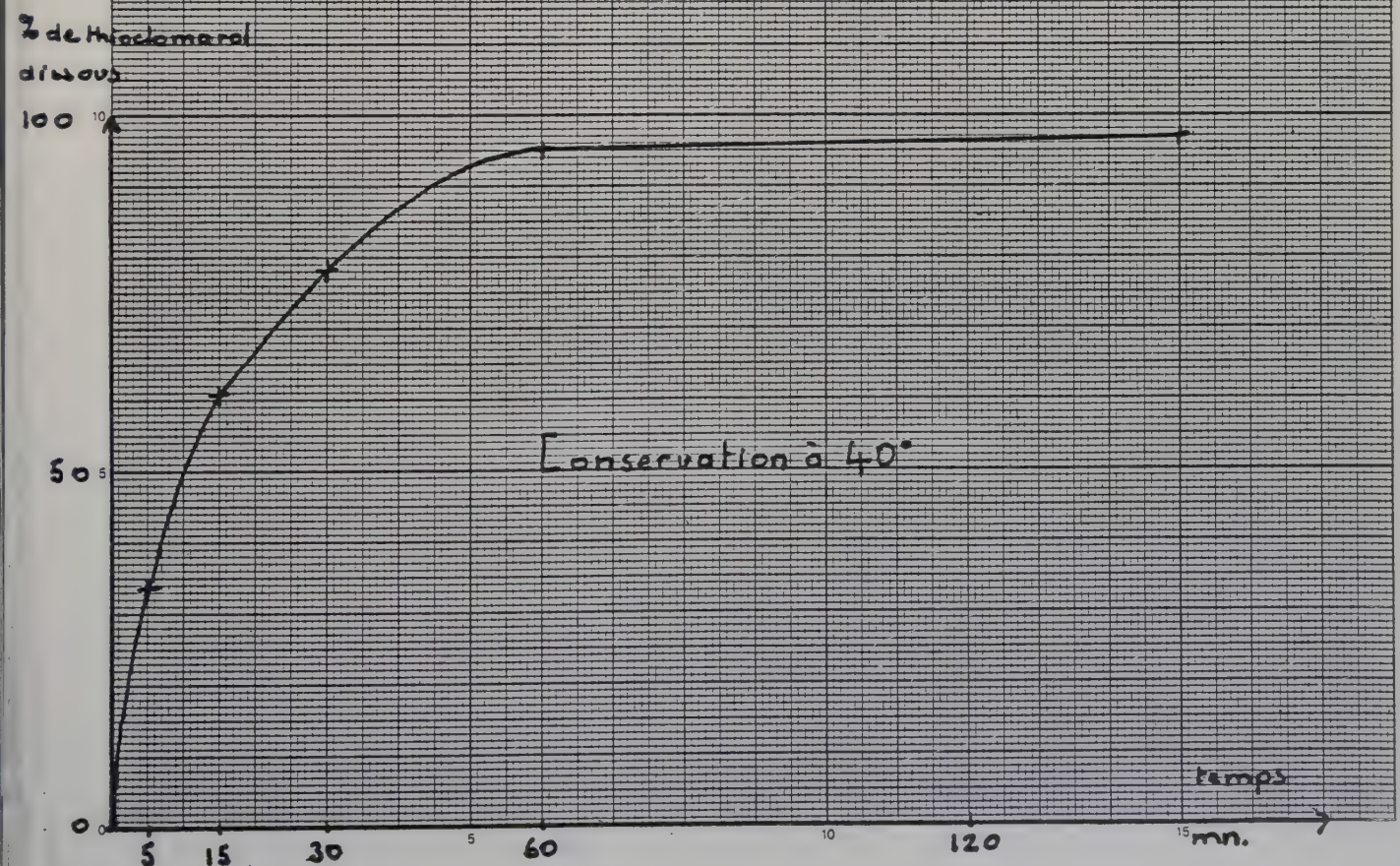




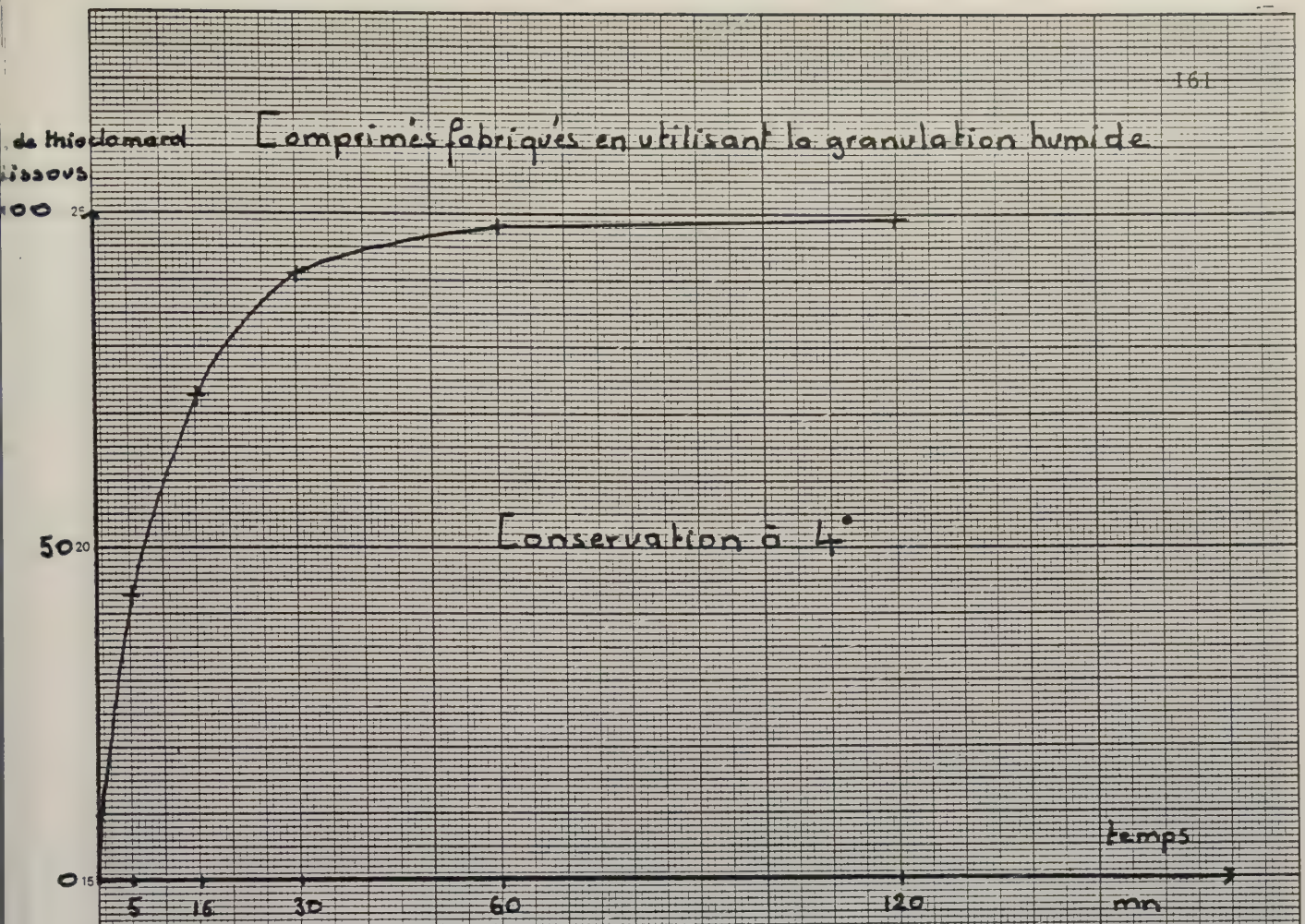
– Les Papiers Canson – France –

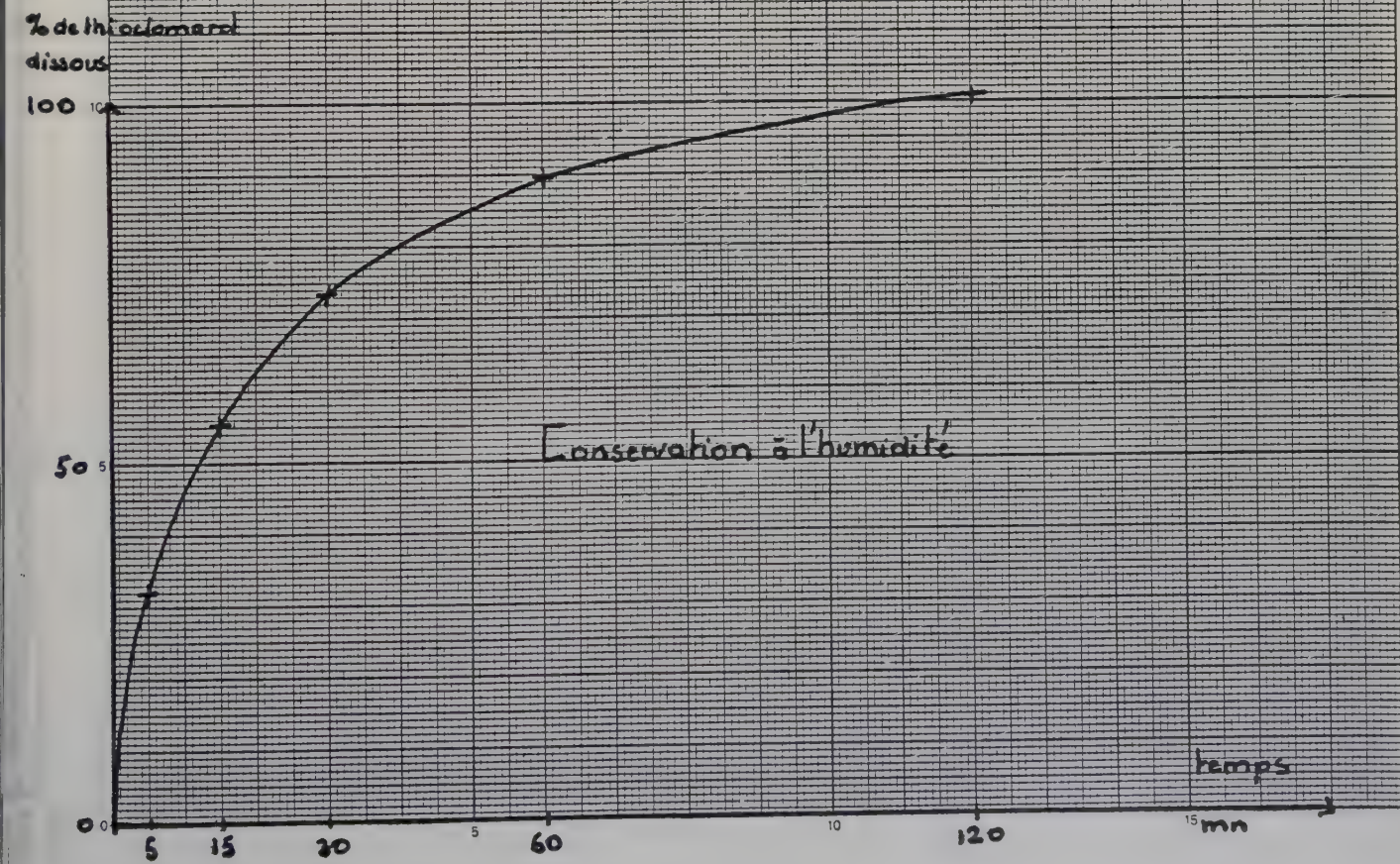
Comprimés fabriqués en utilisant la granulation humide



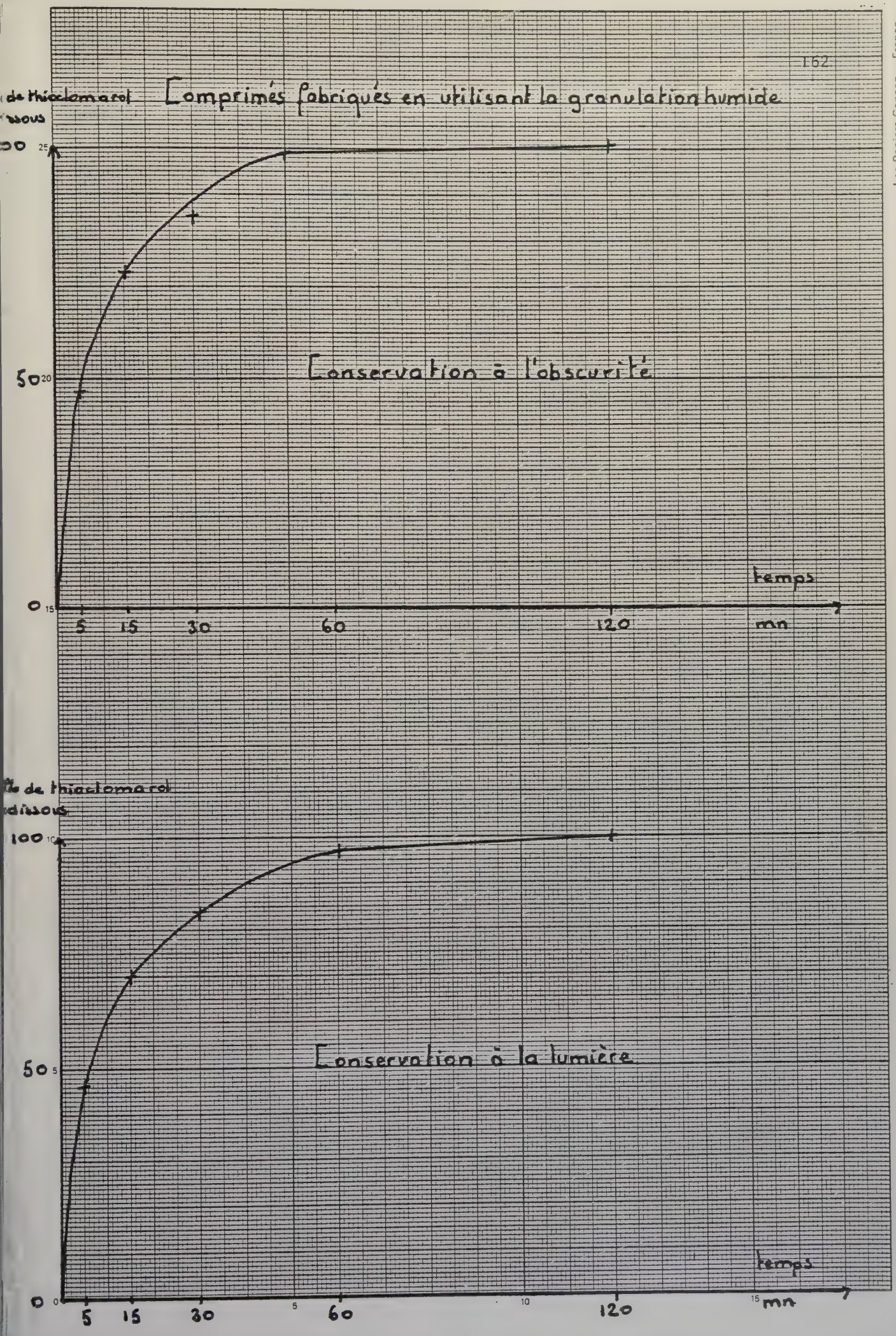


– Les Papiers Canson – France –





– Les Papiers Canson – France –



– Les Papiers Canson France –

- Remarques et observations

La vitesse de dissolution du principe actif contenu dans les comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500 n'est pas modifiée par la conservation. Il n'en est pas de même pour le principe actif contenu dans ceux à base d'Encompress spécial. Après conservation à température élevée, la dissolution est très ralentie. Elle reste partielle comme on pouvait le prévoir car les comprimés ne se délitent plus. La vitesse de dissolution du principe actif contenu dans les comprimés d'Avicel pH 102 diminue un peu lorsque les comprimés ont été conservés à 60°. On peut également rattacher ce phénomène à l'augmentation du temps de délitement de ces mêmes comprimés identiquement conservés.

Pour les comprimés fabriqués en utilisant la granulation humide, et conservés à 40° et à l'humidité, la vitesse de dissolution du principe actif est très légèrement diminuée. Cette diminution est beaucoup plus importante à 60°C.

3.4.3.6 - Conclusions de ces études de stabilité

Nous n'avons pratiquement détecté aucune dégradation du principe actif contenu dans les comprimés conservés dans les différentes conditions décrites.

On peut donc penser que les modifications survenues aux comprimés sont le fait des excipients utilisés.

- Les comprimés à base d'Encompress spécial ne supportent pas la chaleur. Une perte d'eau se manifeste à partir de 40°C. (Gouttelettes d'eau sur la paroi des piluliers).

Ces comprimés conservés à la chaleur ne se délitent plus et leur dureté devient presque nulle. Ils ne sont plus conformes aux exigences de la pharmacopée française.

Cette constatation exclue l'utilisation de cet excipient pour la fabrication des comprimés qui pourraient être exposés à la chaleur lors des transports ou lors de l'utilisation dans les pays chauds.

La protection de la forme galénique contre les élévations de température tout au long du circuit commercial est en effet difficile et onéreuse. La perte de dureté des comprimés contenant ce même excipient qui se produit à l'humidité peut paraitre beaucoup moins gênante car il existe des protections efficaces : emballages étanches, garnitures déshydratantes.

Ces comprimés à base d'Encompress spécial ne seront donc pas considérés satisfaisants.

- Un brunissement se manifeste à la chaleur avec les comprimés contenant du lactose. La coloration est plus importante pour les comprimés fabriqués par granulation humide. En effet lorsqu'ils sont conservés à 60°C on note l'apparition de points bruns sur ceux-ci. De plus, une diminution de la vitesse de dissolution du principe actif se manifeste à partir de 40°. La compression directe semble donc améliorer la conservation des comprimés si l'on utilise le lactose atomisé, l'Avicel pH 102 ou l'Amidon STA-Rx 1500.

- Si l'on compare ces trois fabrications nous constatons que la lumière n'induit aucune modification des propriétés des comprimés au cours du temps. Il n'en est pas tout à fait de même pour la chaleur et l'humidité.

Un léger brunissement des comprimés contenant du lactose se produit à la chaleur. Ce phénomène ne se manifeste qu'à 60°C. A cette température la vitesse de dissolution du principe actif contenu dans les comprimés des trois fabrications est très légèrement diminuée.

- La dureté des comprimés à base d'Amidon STA-Rx 1500 diminue très nettement s'ils sont conservés à l'humidité. Pour les deux autres fabrications la perte est plus faible pour cette condition.

- Toutes les fabrications sont altérées par une chaleur forte (60°C). Toutefois, les comprimés fabriqués par compression directe ne s'altèrent pas s'il sont conservés à une température modérée (jusqu'à 40°C), à la lumière ou à l'obscurité. Les modifications qui se produisent à l'humidité sont peu importantes et peuvent facilement être évitées.

- CONCLUSIONS GENERALES -

Pour un assez grand nombre de comprimés pharmaceutiques, le principe actif ne représente qu'une très faible partie de la préparation. Dans ces cas se pose alors le problème difficile à résoudre de la répartition homogène du principe actif dans chaque dose unitaire. L'incorporation, ou mieux la dissolution, du principe actif dans le liquide de granulation est sans doute la meilleure solution technologique à condition que le principe actif y soit suffisamment soluble. Dans le cas contraire plusieurs techniques peuvent être envisagées :

. Le principe actif peut être incorporé dans le liquide de granulation puis réparti ; le solvant sera éliminé après plusieurs séchages successifs car il sera nécessaire d'en utiliser un grand volume.

. Une deuxième solution technique consisterait à répartir le principe actif sur le granulé déjà préparé ; dans ce cas un solvant différent du liquide de granulation pourrait être utilisé ainsi que des séchages successifs.

En fait ces méthodes ne peuvent pas être réalisées industriellement pour un principe actif très peu soluble dans l'eau et peu soluble dans les solvants organiques. Il faudrait en effet évaporer de trop grandes quantités d'eau ou de solvant organique et une partie du principe actif risquerait alors de se fixer sur les parois du matériel employé (granulateur séchoir en lit fluidisé, turbine).

Dans ces conditions, seul le mélange à sec nous a semblé utilisable. C'est l'objet de nos recherches au cours desquelles nous avons étudié la formulation de comprimés à faible teneur en principe actif par compression directe. Pour cela cinq exipients spéciaux couramment commercialisés ont été utilisés : lactose atomisé, Celutab 20 II ,Encompress spécial, Avicel PH.102, Amidon STA-Rx 1500.

A titre de comparaison une fabrication classique de comprimés par voie humide a été réalisée (le principe actif a été également, dans ce cas, incorporé par simple mélange à sec).

La première et la deuxième partie de ce travail concernent les essais préliminaires de mise au point et les études nécessaires au changement d'échelle (passage au stade industriel). Deux problèmes majeurs sont apparus : les propriétés d'écoulement et l'homogénéité du mélange soumis à la compression.

- L'écoulement n'est pas régulier si le mélange n'est pas assez dense ou si ses particules constitutives ne sont pas assez grosses. C'est ainsi que l'Amidon STA-Rx 1500 et l'Avicel PH.102 ne peuvent pas être utilisés en grande quantité dans les formules avec la machine à comprimer rotative utilisée. Le problème a été assez bien résolu pour l'Avicel PH.102 par l'adjonction supplémentaire de lactose Ucalma. De même l'addition de saccharose a évité le tassement de l'Amidon STA-Rx 1500 mais l'écoulement reste très dépendant de la hauteur de poudre dans la trémie.

- L'homogénéité du mélange soumis à la compression. Que l'on utilise la granulation humide ou la compression directe, il faut obtenir et utiliser des mélanges homogènes. La granulométrie du principe actif, celle des exipients et le type de mélangeur utilisé jouent un grand rôle.

Dans le cas de notre formule, le thioclomarol de granulométrie assez fine (produit forcé au tamis de vide de maille 125 pr) se répartit mieux.

Le mélangeur Lödige, muni de plaques d'affinage, nous paraît donner les meilleurs résultats, ce qui est avantageux pour l'application industrielle, car il existe des modèles de ce type de capacité plus grande.

Un problème particulièrement difficile à résoudre est le choix de la granulométrie convenable des exipients ; il existe en effet des données contradictoires :

- Afin de favoriser le mélange, la granulométrie doit être fine (particules de petite taille) et bien centrée sur une valeur (mono dispersion).
- Afin d'obtenir un écoulement libre, la granulométrie doit être grossière (particules de grande taille) et étalée (polydispersion).
- De plus, certains exipients doivent être présentés sous forme de très petites particules pour remplir leur rôle. Il s'agit notamment des lubrifiants et des agents de délitement.

Nous n'avons pas obtenu de mélange acceptable avec le Celutab 20 II, bien qu'il s'écoule librement et facilement. On peut penser que la répartition du principe actif est gênée par l'amidon de blé qui apporte une quantité importante de particules fines.

Par contre, des mélanges satisfaisants ont été obtenus avec le lactose atomisé, l'Encompress spécial, l'Avicel PH.102 et l'amidon STA-Rx 1500.

La troisième partie de notre travail décrit les essais réalisés pour contrôler et comparer la qualité des comprimés obtenus par compression directe ou par la méthode classique.

- Les caractéristiques physiques (poids, durete délitement) des comprimés fabriqués par compression directe ou par la méthode classique sont satisfaisantes. Toutefois, la répartition des poids des comprimés contenant l'Amidon STA-Rx 1500 est la plus étalée. (Ces études sont l'objet du chapitre 3-1).

- La répartition du principe actif dans les comprimés a fait l'objet d'une étude décrite au chapitre 3-2. Des résultats satisfaisants sont obtenus. La compression directe paraît améliorer la régularité de répartition du principe actif si l'on utilise le lactose atomisé, l'Encompress spécial, l'Avicel PH 102, l'Amidon STA-Rx 1500.

- Pour poursuivre la comparaison des deux modes de fabrication, une étude de libération in vitro du principe actif contenu dans les comprimés a été réalisée (chapitre 3-3).

La vitesse de dissolution du principe actif est assez voisine pour les différentes fabrications.

Nous avons noté que les comprimés à base d'Encompress spécial libèrent le principe actif plus lentement et plus progressivement.

- La dernière partie de notre travail est une étude de conservation des différents comprimés obtenus (chapitre 3-4).

Aucune baisse de titre en principe actif n'a pu être mise en évidence dans les comprimés. Il n'en est pas de même des caractéristiques physiques de certains comprimés. Le vieillissement ne paraît donc agir que sur les exipients. Les comprimés à base d'Encompress ne se conservent pas à la chaleur. Leur dureté diminue et devient presque nulle, le délitement ne se fait plus de sorte que la libération du principe actif ne se produit pas. Cet exipient n'a donc pas été jugé comme satisfaisant dans notre cas. Les autres lots de fabrication obtenus avec les autres exipients étudiés n'ont été que très peu affectés par une température extrême de 60°C et par l'action de l'humidité, ils ont été considérés comme satisfaisants. Nos essais montrent que les fabrications par compression directe utilisant le lactose atomisé, l'Avicel PH.102, ou l'Amidon STA-Rx 1500 paraissent résister toutefois un peu mieux.

Notre travail a donc permis de montrer que dans le cas de comprimés contenant un faible taux d'un principe actif peu soluble dans l'eau et les solvants organiques usuels, la compression directe est une technologie utile qui peut améliorer la répartition du principe actif dans les comprimés.

Toutefois, un choix doit être fait parmi les exipients. Dans notre formule, le Celutab et l'Encompress spécial nous paraissent à rejeter ; le premier ne conduit pas à un mélange homogène, le second aboutit à des comprimés de mauvaise conservation. Nous préconisons l'emploi de l'Avicel PH.102 mélangé à du lactose Ucalma et le lactose atomisé. Nous émettons quelques réserves pour l'emploi de l'Amidon STA-Rx 1500 ; des variations assez fortes du poids des comprimés se produisent avec ce dernier.

On doit cependant noter, et c'est une des difficultés de la formulation galénique, que nos conclusions ne concernent que le problème particulier que nous avions à résoudre. Une généralisation n'est pas possible ; chaque formule reste un cas d'espèce.

Le Président de la thèse :

Professeur ROLLET

Le Directeur de l'U.E.R.

Professeur BIZOLLON

Vu et permis d'imprimer
LYON, le 29 SEPTEMBRE 1977

Le Président de l'Université Claude Bernard, Pr. D. GERMAIN

- B I B L I O G R A P H I E -

1 - FANTUS B. - SNOW C.M.
Extemporaneous tablet making
J. Am. Pharm. Assoc., 1916, 5, 147-149

2 - JAFFE J. - FOSS N.
Compression of cristalline substances
J. Am. Pharm. Assoc., 1959, 48, 26-29

3 - MILOSOVICH G.
Direct compression of tablets
Drug Cosmet. Ind., 1963, 92, 557-663

4 - GILLOT M.
Evolution du problème physique de la compression.
Conférences Journées Pharmaceutiques Françaises - 1958

5 - ROLLAND M.
La physique de la compression dans la compression des comprimés pharmaceutiques.
Prod. Prob. Pharm., 1966, 21, 70-82

6 - SETH P.L. - SPEISER P.
Physikalish-technische. Aspekte der tablettierung.
Pharm. Acta. Helv., 1966, 41, 385-405

7 - JAMINET F.
La compression directe.
Colloque ALPI, Lille, 26 avril 1969

8 - LIVINGSTONE J.L.
Compressed tablets.
M f g. Chem. Aérosols News, 1970, 42, 3, 23-25

9 - TRAIN D.
An investigation into the compaction of powders.
J. Pharm. Pharmacol., 1956, 8, 745-755

10 - HIGUCHI T. - NELSON E. - BUSSE L.W.
The physics of tablets compression : Design and construction of an instrumented tabletting machine.
J. Am. Pharm. Assoc., 1954, 43, 344-348

11 - BOSS U. - MOLDENHAUER H.
Zur Herstellung und Prüfung von TABLETTEN (Druckmessugen an einer TABLETTENMACHINE MIT HILFE PIEZOELECTROCHER OEBER,)
Pharmazie, 1963, 18, 704-708

12 - SHOTTON E.
Sur la physique de la compression.
Conférence (I.P.I.), Montpellier, 5 novembre 1962

13 - FUHRER
Uber den Druckverlauf in Tablettenpressen.
Pharm. Ind., 1963, 25, 733-735

14 - POLDERMAN J.
L'application des jauges de contrainte pour l'étude de la fabrication des comprimés.
Conférence (I.P.I.) Montpellier, 17 février 1969

15 - REES J.E. - HERSLEY J.A. and COLE E.T.
Simulation divice for preliminary tablet compression studies.
J. Pharm. Sci., 1972, 61, 1313-1315

16 - DUCHENE D.
Etude des comprimés et de la physique de la compression.
Thèse d'Etat, Pharm., Paris, Juillet 1971

17 - DJIANE A.
Etude physique de la compression de substances cristallines : influence de différents facteurs sur le cycle de compression et sur la cohésion des comprimés.
Thèse Pharm. PARIS XI - 1973.

18 - DEVISE B.
Etude de l'écoulement des poudres et de leur comportement sous l'effet de la pression.
Thèse d'Etat, Pharm., Lille II, 14 mars 1974

19 - DELACOURTE-THIBAUT A.
Formulation en compression directe : élaboration d'une méthodologie.
Thèse d'Etat, Pharm., Lille II, 14 mars 1974

20 - POURCELOT Y. - JEANNIN C. et VERRAIN A.
Compression directe : contribution à la mesure de la pression.
J. Pharm. Belg., 1972, 27, n° 5, 600-608

21 - POURCELOT Y. et VERRAIN A.
De la compression directe.
Prod. Prob. Pharm., 1971, 26, n° 1, 21-27

22 - DEVISE B. - DELACOURTE-THIBAUT A. - GUYOT J.C. - TRAISNEL M.
Rhéologie des poudres pharmaceutiques, principes fondamentaux et mise en évidence.
R. Sci. Techn. Pharm., 1975, T4, 37-60

23 - HEYWOOD
J. Imp. Coll. Chem. Eng. Soc., 1954, 8-25
d'après (22)

24 - CARTWRIGHT J.
Ann. Occup. Hyg., 1962, 5, 163
d'après (22)

25 - LAND N.S.
Mater Rescarch Standards, 1969, 9, 6, 26-30
d'après (22)

26 - RIGWAY K. - RUPP R.
The effect of particule shape on pourder properties.
J. Pharm. Pharmacol., 1969, 21, 30s-39s

27 - AOKI R. - SUZUKI M.
Powder Technol., 1970-71, 4, 102-104
d'après (22)

28 - IKEKAWA A. - KANENIWA N.
Influence of particule size on physico-chimical properties on pharmaceuticals powder.
Chem. Pharm. Bul., 1968, 16, 7, 1174-1180

29 - KANENIWA N. - IKEKAWA A. - AOKI H.
Influence of particule size on the phisico-chimical properties of pharmaceutical powders I. The fluidity of sodium borate and baric acid powders.
Chem. Pharm. Bul., 1967, 15, 10, 1441-1445

30 - JONES T.M.
Effect of glidant addition on the flowability of bulk particulates solids.
J. Soc. Cosm. Chem., 1970, 21, 483-500

31 - JONES T.M. - PILPEL N.
The flow properties of granular magesia.
J. Pharm. Pharmacol, 1966, 18, 81-93

32 - PILPEL N.
Effects of moisture on the flow and cohesiveness of powders.
Mfg. Chem. and Aérosol News, 1970, avril, 19-22

33 - ARMSTRONG N.A. - GRIFFITHS R.V.
Differentiation between adsorbed water and water of crystallisation in powdered solids.
Powder Technol., 1967-68, 1, 374-375

34 - GUYOT J.C. et Coll.
L'électricité statique en technologie des poudres.
Prod. et Prob. Pharm., 1972, 27, 6, 479-489

35 - GUYOT J.C. - MERLE C. - LETERME P.
L'élimination de l'électricité statique dans les mélanges de poudres et ses applications.
R. Sci. Techn. Pharm., 1977, 6, n° 5, 108-110

36 - MILES J.E.P.
J. Soc. Cosmetic Chemists, 1970, 21, 53-72
d'après (22)

37 - CHEN P.Y.P.
Rheol. Acta., 1970, 9, 2, 253-258
d'après (22)

38 - AUGSBRUGER L.L. - SHANGRAW R.F.
Effects of glidants in tableting.
J. Pharm. Sci., 1966, 55 ,418-423

39 - JAMINET F.
Effects of crystal formation and granulometric characters of some types and lactose-based products on the properties of some tablet formulations.
Pharm. Acta Helv., 1968, 43, n° 4, 228-243

40 - GUYOT J.C. - TRAISNEL M. et Coll.
Application des jauges de contrainte à la sélection automatique des comprimés.
Prod. Prob. Pharm., 1973, 28, 276-282

41 - DELATTRE L.
Aspects théoriques et pratiques de la formulation de comprimés à faible dosage médicamenteux par compression directe.
Thèse d'Etat, Pharm., Liège, avril 1974

42 - LE HIR
Abrégé de pharmacie galénique.
Masson 2ème Edition 1977

43 - TRAIN D.
Mixing of pharmacentical solid.
J. Am. Pharm. Assoc., 1960, 49, 265-271

44 - WILLIAMS J.C.
Le mélange des particules solides.
Pharm. Int., 1972, 6, 5-11

45 - COULSON J.M. and MAITRA N.K.
Mixing of solid particules.
J. Imp. Coll. Chem. Eng. Soc., 1948, 4, 135

46 - GRAY J.B.
Performance of dry solids mixing equipment.
Chem. Eng. Progr., 1957, 53, 25-32

47 - LACEY P.M.C.
Mixing of solid particules.
Transaction of the institution of chimical.
Engineers, London, 1943, 21, 53-59

48 - POOLE K.R. - TAYLOR R.F. and WALL J.P.
Mixing powders to fine - scale homogencity - studies of batch mixing.
Transaction of the institution of chimical.
Engineers, London, 1964, 42, 8, T.305-T.315

49 - COOK P. and HERSEY J.A.
Powder mixing in tableting of fenfluramine hydrochloride evaluation of a mixer.
J. Pharm. Pharmacol. 1974, 26, 298-303

50 - JOHNSON M.C.R.
Particule size requirement related to content uniformity of solid dosage forms.
J. Pharm. Sci., 1974, 63, 1961-1963

51 - ORR N.A. and SHOTTON E.
Mixing of cohesive powders.
The chemical Engineer, 1973, January 12-19

52 - SAMYN J.C. and MURTHY K.S.
Experiments in powder blending and unblending.
J. Pharm. Sci., 1974, 63, 370-375

53 - CROOK M.J. and HO R.
Direct compression in tableting, prediction of uniformity of drug - vehicule mixtures.
Aust. J. Pharm. Sci., 1975, NS.4, 85-87

54 - LACEY P.M.C.
Theory of particule mixing.
J. Appl. Chem. London, 1954, 4, 257-258

55 - STAMM A.
Contribution à la mise au point de comprimés par compression directe.
Thèse d'Etat, Pharm. , Strasbourg, Juin 1975

56 - BONNET C.
Etude de la biodisponibilité de divers principes actifs en présence d'amidon.
Thèse Pharm. Lille 1973-74

57 - WAGNER J.C.
Biopharmaceutics and relevant pharmacokinetics.
1ère Ed., 1971, Drug intelligence publication.
Ed. Hamilton Illinois.

58 - LAPRONONCIERE P.H.
Contribution à l'étude des modèles biopharmaceutiques permettant l'évaluation de la biodisponibilité.
Thèse Pharm., Clermont-Ferrand, 1977

59 - SIMOONS J.R.A.
Formulation and experimental evaluation of oral sustained release medication base on the principe of delayed diffusion.
Thèse Amsterdam, 1962

60 - LESON J.L. - CARSTENSEN J.T.
Dissolution Technology.
The industrial Pharmaceutical Technology Section of the Academy of Pharmaceutical Science.

61 - GARNER F.H. - SUCKLING R.D.
Mass transfer from a soluble solid sphere.
Amer. Inst. Chem. Engers. Journal, 1958, 4, 114-124

62 - BRUSSET H.
Transfert de matière. Généralités.
Chimie-Génie chimique. Paris, Technique de l'Ingénieur, 1965, T.II, J. 2510-10

63 - TINGSTAD J. - GROPPER E. - LACHMAN L. and SHAMI E.
Dissolution rates studies III : Effects of type and intensity of agitation ou dissolution rate.
J. Pharm. Sci., 1973, 62, 293-297

64 - HERSEY J.A.
Methods available for the determination of in vitro dissolution rate.
Mfg. Chemist. Aerosol News, 1969, 40, 32-35

65 - ALEXIS M.S. - BAUDON M.P. - DELATTRE M.L. - DE MECHELEER A. - JEHOTTE J. LEDUC M.P. - LELOUP M.J. - MATHIEU M.J. - ROLLAND M.M et STEIN J.
Relation entre formulation d'un comprimé et libération du principe actif.
J. Pharm. Belg. 1971, 26, 252-271

66 - COTTE J.
Méthodes de contrôle in vitro (appareillages procédés) des préparations solides retard pour voie orale.
Labo pharma, 1970, 187, 55-59
Labo pharma, 1970, 188, 56-61

67 - LEVY G. - HAYES B.A.
New England J. Med., 1960, 262, 1053
d'après (58)

68 - SOUDER J.C. - ELLENBOGEN W.C.
Laboratory control of dextro-amphétamine sulfate sustained release capsules.
Drug. Stand., 1958, 26, 77-82

69 - JEANNIN C.
Contrôle in vitro des formes solides retard.
Thèse d'Etat, Pharm., Grenoble, septembre 1971

70 - BAUN D.C. - WALKER G.C.
Apparatus for determining the rate of drug release from solid dosage forms.
J. Pharm. Sci., 1969, 58, 611-616

71 - TINGSTAD J.E. - RIEGELMAN S.
Dissolution rate studies I. Design and evaluation of a continuous flow apparatus.
J. Pharm. Sci., 1970, 59, 692-699

72 - GUYOT-HERMANN A.M.
Tests in "vitro" de biodisponibilité des formes médicamenteuses solides (libération, dissolution, absorption).
R. Sci. Techn. Pharm., 1974, 10, 601-616

73 - GROVES M.J. and ALKAN H.
Column methods - the best way of evaluating drug dissolution ?
Mfg. Chemist. Aerosol News, 1975, May, 37-42

74 - ROBERT H.
Etude de la conservation des médicaments.
Méthodes de vieillissements accélérés.
Thèse Etat, Pharm., Lille, 1972

75 - BENTESAC R.
Fixation du délai de péremption des médicaments spécialisés.
Prod. Pharm., 1962, 17, 57-61

76 - GARRET E. - CARPER R.F.
Prédiction of stability in pharmaceutical préparations I : color stability in a liquid multi-sulfa preparation.
J. Amer. Pharm. Ass. Sci., 1956, 45, 171-178

77 - KORNBLUM S.S.
Stability studies of small solid dosage forms.
Drug Cosmetic Ind., 1970, 106, 42-46, 141-146

TABLE DES MATIERES

Pages

INTRODUCTION 1

1 - La compression directe 2

2 - Les principaux excipients utilisés en compression directe 4

2.1 - Excipients employés en forte proportion (concentration supérieure à 20 % dans le mélange à comprimer) 4

2.1.1 - Les excipients à base de sucre 4

2.1.1.1 - Les lactoses 4

2.1.1.2 - Les excipients à base de saccharose .. 5

2.1.2 - L'amidon et ses dérivés 6

2.1.3 - Excipients d'origine minérale 7

2.1.4 - Produit de synthèse 7

2.1.5 - Les polyalcools 7

2.1.6 - Les celluloses 7

2.2 - Excipients de compression directe utilisés en plus faible concentration (concentration inférieure à 20 % dans le mélange à comprimer) 9

2.2.1 - Les liants 9

2.2.2 - Les agents d'écoulement 11

2.2.3 - Les lubrifiants 11

2.2.4 - Les agents de délitement 12

Bibliographie de l'introduction 13

PARTIE EXPERIMENTALE 17

1 - Mise au point des formules permettant l'emploi de la technique de compression directe 18

1.1 - Matériel utilisé 18

1.2 - Méthode 19

1.2.1 - La compressibilité du mélange 20

1.2.2 - Propriétés d'écoulement 20

1.2.2.2 - Appréciation des qualités d'écoulement 22

1.2.2.3 - Technique employée 22

1.2.3 - Le temps de délitement 22

1.3 - Les essais de formulation réalisés 23

1.3.1 - Essais de formulation avec un premier excipient pour compression directe : le lactose atomisé 23

1.3.2 - Essais de formulation avec un deuxième excipient pour compression directe : le Celutab 20 II 24

1.3.3 - Essais de formulation avec un troisième excipient pour compression directe : l'Encompress Spécial 25

1.3.4 - Essais de formulation avec un quatrième excipient pour compression directe : l'Avicel pH 102 27

1.3.5 - Essais de formulation avec un cinquième excipient pour compression directe : l'Amidon STA-Rx 1500 29

1.3.6 - Conclusions des essais ayant mis en jeu 5 excipients pour compression directe 29

2 - Changement d'échelle : choix des formules retenues pour les essais de fabrication industrielle 32

2.1 - Mise au point d'une technique de mélange 32

2.1.1 - Rappel théorique du mélange 32

2.1.1.1 - Les facteurs intervenant dans le mélange 32

2.1.1.2 - Les mélangeurs 34

2.1.1.3 - Contrôle du mélange 34

2.1.2 - Les essais réalisés 34

2.1.2.1 - Résultats obtenus avec le mélangeur cubique 35

2.1.2.2 - Résultats obtenus avec le mélangeur Lödige 35

2.1.2.3 - Résultats obtenus avec le mélangeur Lödige et le thiclomarol forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ 37

2.1.2.4 - Résultats obtenus avec le mélangeur Lödige muni des plaques d'affinage et du thioclomarol forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ 37

2.1.3 - Conclusion 38

2.2 - Méthode et matériel utilisés pour la compression 38

2.3 - Formules utilisées pour les fabrications 38

2.3.1 - Avec le lactose atomisé 39

2.3.2 - Avec l'Encompress spécial 39

2.3.3 - Avec l'Avicel pH 102 39

2.3.4 - Avec l'Amidon STA-Rx 1500 40

2.3.5 - Formule des comprimés de référence fabriqués après granulation par voie humide 41

2.3.6 - Avec le Celutab 20 II 42

2.3.7 - Analyse granulométrique des excipients utilisés en grande quantité dans les formules et du principe actif 43

2.3.7.1 - Analyse granulométrique des excipients utilisés en grande quantité dans les formules 43

2.3.7.2 - Analyse granulométrique du thioclomarol forcé au tamis d'ouverture de maille 125 µ 49

2.3.8 - Teneur en eau des mélanges avant compression ... 51

3 - Contrôle des comprimés 52

3.1 - Contrôle des caractères physiques des comprimés 52

3.1.1 - Contrôle de poids 64

3.1.2 - Dureté des comprimés 64

3.1.3 - Temps de désagrégation 64

3.1.4 - Conclusions 64

3.2 - Contrôle de la teneur en principe actif 66

3.2.1 - Généralités 66

3.2.2 - Mise au point d'une méthode de dosage du thioclomarol dans les comprimés 67

3.2.2.1 - Choix du solvant d'extraction 67

3.2.2.2 - La méthode de dosage 68

3.2.2.3 - Validité de la méthode proposée 69

3.2.3 - Qualité des mélanges avant compression 72

3.2.4 - Dosage du principe actif dans les comprimés 73

3.2.5 - Interprétation des résultats 91

3.3 - Etude de la libération du principe actif in vitro 94

3.3.1 - Généralités 94

3.3.1.1 - Facteurs influençant la dissolution in vitro 94

3.3.1.1.1 - Influence de la température 95

3.3.1.1.2 - Influence de la forme du récipient 95

3.3.1.1.3 - Influence de l'agitation.. 95

3.3.1.1.4 - Influence du volume de liquide de dissolution ... 96

3.3.1.1.5 - Importance de la nature du milieu de dissolution.. 96

3.3.1.2 - Dispositifs expérimentaux 96
3.3.2 - Mise au point d'une méthode expérimentale 99
3.3.2.1 - Choix du milieu de dissolution 99
3.3.2.1.1 - Ph 99
3.3.2.1.2 - Stabilité du principe actif 100
3.3.2.1.3 - Choix des conditions spectrophotométriques 101
3.3.2.2 - Méthode de séparation du liquide de dissolution des particules en suspension 101
3.3.2.3 - Importance de l'agitation 103
3.3.3 - La méthode de dissolution 103
3.3.3.1 - Appareillage 103
3.3.3.2 - Mode opératoire 103
3.3.4 - Résultats 105
3.3.5 - Conclusions 105
3.4 - Etude de la stabilité de la forme galénique 110
3.4.1 - Aspects théoriques 110
3.4.2 - Méthode proposée 112
3.4.3 - Résultats 112
3.4.3.1 - Diamètres et épaisseurs 112
3.4.3.2 - Dureté et délitement 120
3.4.3.3 - Poids des comprimés après conservation 128
3.4.3.4 - Teneur en principe actif 138
3.4.3.4.1 - Analyse qualitative du thioclomarol dans les comprimés 138
3.4.3.4.2 - Analyse quantitative du thioclomarol dans les comprimés 139
3.4.3.5 - Etude de dissolution in vitro du principe actif contenu dans les comprimés après conservation 141
3.4.3.6 - Conclusions de ces études de stabilité 163
CONCLUSIONS GENERALES 165
BIBLIOGRAPHIE 167

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (78) 74-33-47